N° 2148

THÈSE

présentée à l'université de PARIS_SUD

ORSAY

pour obtenir le titre de Docteur 3e Cycle

Chimie Organique

par Françoise Guéritte

Hémisynthèses d'analogues structuraux de la vinblastine

soutenue le 14 Oct 1976 devant la Commission d'examen

MM FÉTIZON Président

LE MEN, POTIER } Examinateurs

THÈSE

présentée à l'université de PARIS_SUD

ORSAY

pour obtenir le titre de Docteur 3e Cycle

Chimie Organique

par Françoise Guéritte

Hémisynthèses d'analogues structuraux de la vinblastine

soutenue le devant la Commission d'examen

MM FÉTIZON Président

LE MEN, POTIER } Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Cette thèse a été effectuée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de GIF-sur-YVETTE. Je remercie Monsieur P. POTIER, Directeur de Recherche, de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir encouragée tout au long de ce travail.

Je tiens, tout particulièrement, à remercier Monsieur Y. LANGLOIS, Maître de Recherche au C.N.R.S., et Madame N. LANGLOIS, Chargée de recherche au C.N.R.S., qui m'ont dirigée et conseillée et qui, ainsi, ont apporté une contribution essentielle à la réalisation de ce mémoire.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur M. FÉTIZON, Monsieur le Professeur J. LÉVY et Monsieur P. POTIER d'avoir accepté de juger ce travail.

Je voudrais également remercier :

. La Ligue Nationale Française contre le Cancer, pour l'attribution d'une bourse ;

. Monsieur le Dr N. NEUSS, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana 46.206, pour la fourniture d'échantillons de référence ;

. Les Laboratoires de Recherche de la Société RHONE-POULENC, pour l'évaluation pharmacologique en ce qui concerne les propriétés antitumorales ;

. Madame et Monsieur COSSON, pour avoir assuré la réalisation matérielle de ce mémoire ;

. Monsieur Z. ANDRIAMIALISOA, pour son aide amicale, ainsi que tous mes camarades de laboratoire qui m'ont aidée et encouragée.

. Monsieur P. BLADON (Université de Strathclyde, Glasgow, Ecosse) pour la réalisation des spectres de masse à haute résolution.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548120_0006

INTRODUCTION

Parmi les substances naturelles d'origine végétale utilisées en chimiothérapie des cancers et des leucémies, deux alcaloïdes "bis-indoliques" isolés en faibles quantités de Catharanthus roseus G. DON (Apocynacées) occupent une place importante : la vinblastine et la vincristine.

Leurs propriétés antitumorales remarquables ont suscité de très nombreuses études. L'espoir de disposer de sources plus abondantes, de découvrir de nouveaux composés actifs et d'élargir ainsi le spectre de l'activité antitumorale observée a suscité des recherches dans plusieurs directions, par exemple :

- amélioration des rendements d'extraction,
- étude de la composition alcaloïdique d'autres espèces de Catharanthus (et d'hybrides de diverses espèces),
- préparation de nombreux dérivés par transformations fonctionnelles,
- hémisynthèse d'analogues structuraux à partir de composés "mono-indoliques" naturels ou synthétiques.

Le travail qui fait l'objet du présent mémoire se rattache à ce dernier domaine ; les résultats seront exposés

selon le plan suivant :

Pages

CHAPITRE I : LA VINBLASTINE ET SES DÉRIVÉS
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE 5

1 - Isolement et analyse structurale de la vinblastine 1 et de la vincristine 2 5

2 - Isolement et analyse structurale d'autres alcaloïdes bis-indoliques antitumoraux 7

3 - Activité antitumorale de la vinblastine et de la vincristine et transformations fonctionnelles 8

a) Activité antitumorale 8

b) Transformations fonctionnelles 9

. modifications du groupement fonctionnel en C_{17} 10

. modifications du groupement fonctionnel en C_{16} 11

. transformations microbiologiques. 12

CHAPITRE II : HÉMISYNTHÈSES D'ALCALOÏDES "BIS-INDOLIQUES"
RAPPEL DES TRAVAUX ANTÉRIEURS 14

1 - Hémisynthèse à partir d'un composé hydroxylé en 16 17

2 - Hémisynthèse à partir d'une chloroindolénine 19

3 - Mécanisme des réactions de couplage et configuration en 16'. 21

CHAPITRE III : APPLICATION DE LA RÉACTION DE POLONOVSKI MODIFIÉE 26

1 - Rappel biogénétique 26

2 - Rappel de la réaction de Polonovski. 27

CHAPITRE IV : RÉARRANGEMENT DU SQUELETTE DE LA CATHARANTHINE 29

1 - Identification d'un produit de réarrangement 29

2 - Analyse aux rayons X 33

3 - Mécanisme réactionnel 33

4 - Oxydation du produit de réarrangement. 34

CHAPITRE V : RÉACTION DE COUPLAGE : N_b-OXYDE DE CATHARANTHINE-VINDOLINE : "DIMÈRES" 63 et 48 37

1 - Caractéristiques spectrales de 63 et 48 37

2 - Corrélation et identification 40

a) Déshydratation de la vinblastine 1 et corrélation chimique avec le "dimère" 63 40

b) Identification du "dimère" 48 41

3 - Réactions secondaires 41

a) Fragmentation C_5-C_6 : "dimère" 68 42

b) (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 vindoline 69 44

4 - Influence des conditions opératoires. 45

CHAPITRE VI : RÉACTION DE COUPLAGE : N_b-OXYDE DE DIHYDRO-15,20S CATHARANTHINE-VINDOLINE : 74a, 36 et 74b 47

1 - Analyse spectrale des composés 74a, 36, 74b 47

2 - Détermination de la configuration en 16' 48

a) Composés de configuration 16'R : 36 et 74b 49

. hémisynthèse à partir de la chloroindolénine de la méthoxycarbonyl-16S dihydro-15,20S cleavamine 39 49

. épimérisation en $C_{20'}$ 49

b) Produit de configuration 16'S : 74a 50

. hydrogénation de l'anhydrovinblastine 63 et réduction par $NaBH_3CN$ de l'immonium conjugué 62a 50

. identification à la désoxyvinblastine B" ("désoxy VLB B"). 51

CHAPITRE VII : APPLICATIONS DE LA RÉACTION DE COUPLAGE 52

1 - Réaction de couplage de N_b-oxydes d'analogues structuraux de la catharanthine avec la vindoline 52

2 - Réaction de couplage du N_b-oxyde de catharanthine avec des dérivés de type aspidospermane 54

3 - Dichroïsme circulaire. 55

CHAPITRE VIII : ACTIVITÉ ANTITUMORALE. 56

CONCLUSION 58

PARTIE EXPÉRIMENTALE 60

BIBLIOGRAPHIE. 96

CHAPITRE I

LA VINBLASTINE ET SES DÉRIVÉS
RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Les propriétés antitumorales des extraits de Catharanthus roseus G. DON (Apocynacées) ont été découvertes fortuitement : l'utilisation de cette pervenche malgache en médecine populaire pour son activité hypoglycémiante est à l'origine des études entreprises indépendamment par deux équipes : au cours de ces travaux, un abaissement important du taux de globules blancs chez les animaux traités a été mis en évidence et cette observation a entraîné de nouvelles recherches qui ont abouti à l'isolement et à l'identification des principaux agents antitumoraux [1].

1 - ISOLEMENT ET ANALYSE STRUCTURALE DE LA VINBLASTINE 1 ET DE LA VINCRISTINE 2

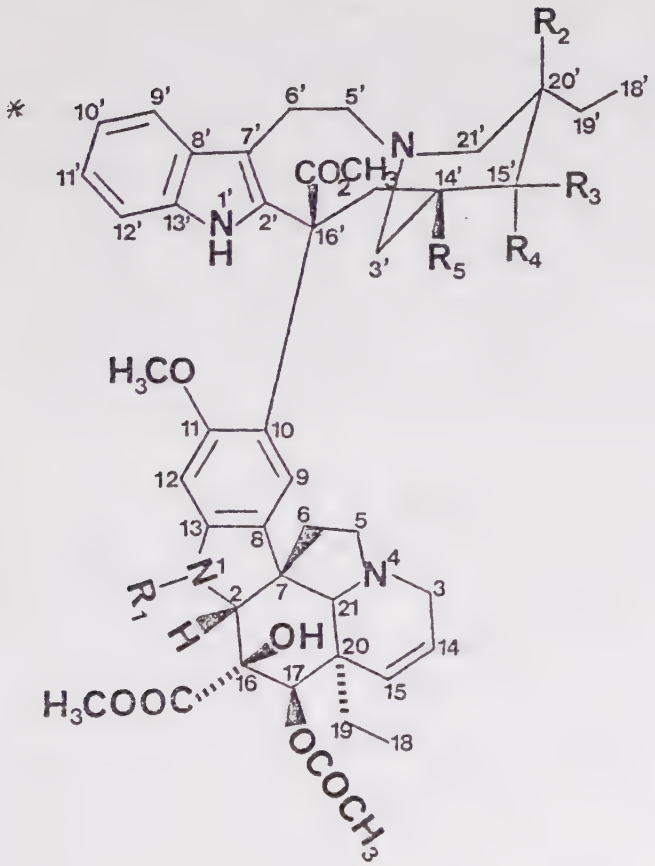
En 1958, R.L. NOBLE et coll. [2] au Canada et G.H. SVOBODA et coll. [3] aux Etats-Unis, isolent la vinblastine 1 (vincaleucoblastine ou VLB, actuellement commercialisée sous le nom de Velbé), puis la vincristine [4] 2 (ou leurocristine, VCR, commercialisée sous le nom d'Oncovin).

Leur analyse structurale fait l'objet de nombreuses recherches [4,5,6,7]. Dès 1962, N. NEUSS et coll. [5] établissent une corrélation entre ces deux alcaloïdes (en les réduisant en un même dérivé par l'hydrure d'aluminium et de lithium), démontrant ainsi qu'ils ne diffèrent que par la

nature du groupe R_1 et proposent des hypothèses très proches des structures exactes.

L'étude approfondie du spectre de masse à haute résolution de la vinblastine 1 [7] permet de déterminer avec certitude sa composition élémentaire = $C_{46}H_{58}N_4O_9$ (PM 810) et d'expliquer, par des réactions thermiques intermoléculaires, la présence, dans ce spectre, des pics à m/e = M+14 ($M+CH_2$) et M+28 ; ces réactions de transméthylation déjà observées dans le cas de la voacamine [8], correspondent au transfert d'un méthyle d'un groupement méthoxycarbonyle sur l'atome d'azote N_b d'une autre molécule, suivie d'une élimination d'Hofmann.

La configuration absolue de ces deux alcaloïdes est déterminée par les spectres de diffraction par les rayons X, de l'iodométhylate de vincristine (2 $Nb^{\oplus}$-CH_3 $I^{\ominus}$) [9].



1 : R_1=CH_3, R_2=OH, R_3=R_4=R_5=H

2 : R_1=CHO, R_2=OH, R_3=R_4=R_5=H

3 : R_1=R_3=R_4=R_5=H, R_2=OH

4 : R_1=CH_3, $C_{15'}$.....O.....$C_{20'}$, R_3=H

5 : épi 20' 1

6 : R_1=CH_3, R_2=R_4=OH, R_3=R_5=H

7 : R_1=CH_3, R_2=OH, R_3=R_4=H, R_5=OH

(*) Système de numérotation proposé par J. LE MEN et W.I. TAYLOR 78 .

La vinblastine 1 et la vincristine 2 ne sont présentes qu'en très faibles quantités dans la plante : 3g/T [1a] pour la vincristine 2. Etant donné leur importance thérapeutique, des recherches ont été entreprises pour les obtenir en quantités plus élevées.

C'est ainsi que, dans diverses conditions [10], le groupe N_a-méthyle de la vinblastine 1 est directement oxydé en groupe N_a-formyle pour donner la vincristine 2 avec un rendement atteignant 70%. D'autre part, la N_a-desméthyl vinblastine 3, présente dans C. roseus [11], peut être directement formylée en vincristine 2 [10b,11].

2 - ISOLEMENT ET ANALYSE STRUCTURALE D'AUTRES ALCALOÏDES BIS-INDOLIQUES ANTITUMORAUX

La vinblastine 1 et la vincristine 2 ne sont pas responsables de toute l'activité antitumorale observée dans les fractions alcaloïdiques de C. roseus. L'espoir de trouver d'autres composés antitumoraux a été à l'origine de l'étude chimique systématique des constituants alcaloïdiques de C. roseus. L'apparition récente de nouvelles méthodes de séparation, comme la chromatographie sous haute pression [12,13], facilite d'ailleurs l'isolement des composés. De plus, les progrès réalisés dans le domaine des méthodes physiques d'analyse structurale (RMN du ^{13}C, du ^{1}H à haut champ, rayons X, etc...), rendent plus rapide et plus efficace l'analyse structurale de ces alcaloïdes complexes.

L'analyse spectrale et l'étude chimique de la leurosine 4 [14] et de la leurosidine 5 [15], isolées lors des premiers travaux [3,4], montrent qu'il s'agit de composés étroitement apparentés à la vinblastine 1. La structure de la leurosine 4 a été essentiellement déterminée par spectrométrie de masse à haute résolution [16]. Des études de RMN du ^{13}C [17], jointes à l'observation de certain réarrange-

ment en milieu acide [18] montrent que la configuration de l'époxyde de la leurosine est très probablement 20'S (celle indiquée sur la formule 4) ; cette technique permet également de réviser la structure initialement attribuée à la leurosidine au profit de la structure 5 (ou épi-20' vinblastine) [19].

D'autres alcaloïdes antitumoraux sont isolés, en très faibles quantités, de la même espèce, C. roseus. La structure de certains d'entre eux n'est pas déterminée : rovidine [20], leurosivine [21]. Les structures d'autres composés, comme la vincadioline 6 et la leurocolombine 7 ont été établies récemment [12,13].

D'autres espèces de Catharanthus et les hybrides de diverses espèces ont été également étudiées systématiquement [22].

3 - ACTIVITÉ ANTITUMORALE DE LA VINBLASTINE ET DE LA VINCRISTINE ET TRANSFORMATIONS FONCTIONNELLES

Parmi les nombreux constituants isolés de différentes espèces de Catharanthus, seuls certains alcaloïdes bis-indoliques présentent une activité antitumorale intéressante. La vinblastine 1 et la vincristine 2 ont fait l'objet d'une étude approfondie, tant au point de vue de leur activité que de leur toxicité et sont largement employées depuis une quinzaine d'années en clinique.

a) Activité antitumorale

In vivo, l'activité antitumorale est étudiée sur des tumeurs greffées de la souris (sarcome 180), sur les leucémies P 1534, L 1210 et AKR et sur de nombreux autres néoplasmes [1a].

Réactions	Dérivés	Activité par rapport au VLB	Toxicité	Références
① Hydrogénation	Dihydro-14,15 vinblastine	1/3	-toxique que le VLB	24,25
	Hexahydro vinblastine	0	-	25
② Oxydation	N_a-desméthyl vinblastine = N_a-desformyl vincristine	active	-	26
	N_a-formyl N_a-desméthyl leurosine	active	1/5 (VLB) 1/10 (VCR)	27
	dihydro-14,15 N_a-desméthyl vinblastine	1/3	-toxique que le VLB	24
③ Hydrolyse acide	Désacétyl vinblastine	0		25
	N_a-desformyl vincristine = N_a-desméthyl vinblastine		-	
④ Réduction par $LiAlH_4$	Carbinol vinblastine	0	-	
⑤ Acétylation				
a) avec cétène	Diacétyl vinblastine	0	-	25
b) avec AC_2O	Acétyl vinblastine	0	-	25
c) avec AC_2O/BF_3	Triacétyl vinblastine	0	-	28

TABLEAU I

La vinblastine 1 est utilisée notamment dans le traitement des "tumeurs circulantes", ex. : maladie de Hodgkin, leucémies et quelques tumeurs solides (sein). La vincristine 2 présente une aptitude particulière à induire des rémissions dans les cas de leucémies aigües chez l'enfant. L'emploi de ces deux composés est cependant limité par leur toxicité. En plus des complications locales veineuses, la vinblastine 1 possède en effet des propriétés leucopéniantes, alors que la vincristine 2, plus toxique, engendre des troubles neurologiques très importants, mais heureusement réversibles. Cette toxicité nerveuse est à mettre au compte, semble-t-il, de l'affinité de ces substrats, et surtout de la vincristine 2 pour la tubuline. On constate que, malgré la légère différence structurale entre la vinblastine 1 (R_1=CH_3) et la vincristine 2 (R_1=CHO), leurs toxicités et le spectre de leurs activités pharmacologiques diffèrent considérablement [23,77]. Il semblait donc intéressant de préparer de nouveaux composés par transformations fonctionnelles à partir d'un alcaloïde antitumoral connu, afin d'essayer de dégager des relations structure-activité et d'obtenir des composés moins toxiques.

b) Transformations fonctionnelles

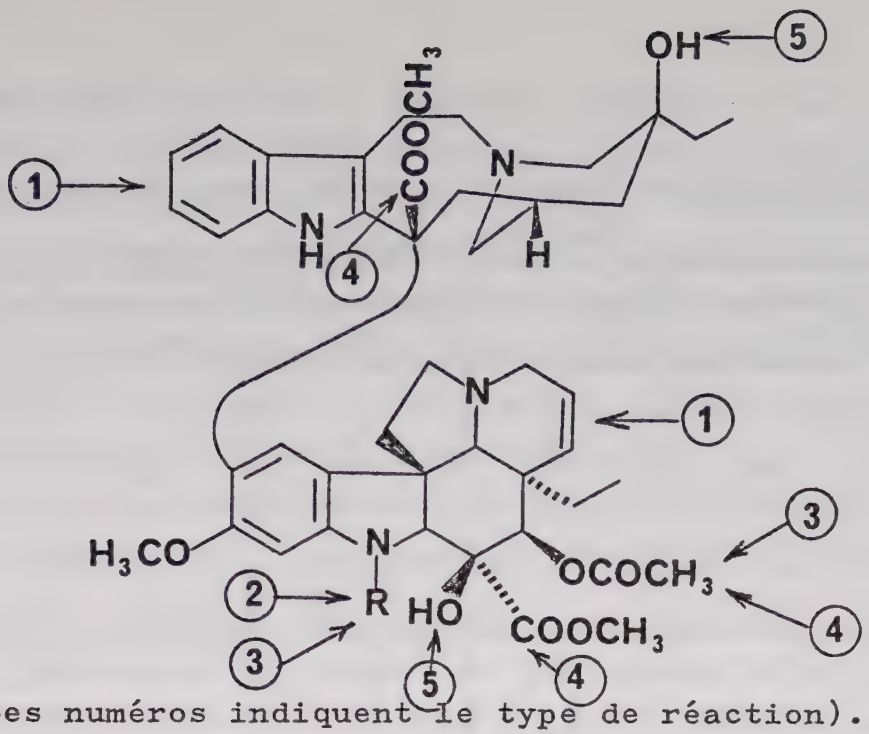
Un certain nombre d'analogues structuraux de la vinblastine 1, et de la vincristine 2 et de la leurosine 4 ont été préparés à partir de composés naturels par réactions classiques : ① hydrogénation, ② oxydation, ③ hydrolyse acide, ④ réduction, ⑤ acylation, etc... Le tableau I regroupe les principaux résultats obtenus.

C'est ainsi que la N_a-formyl N_a-desméthyl leurosine 8, obtenue après oxydation de la leurosine 4, présente une activité intéressante sur la leucémie L 1210, le sarcome 180, ainsi que sur d'autres tumeurs [27]. Elle est d'autre part cinq fois moins toxique que la vinblastine 1 et dix fois moins toxique que la vincristine 2.

10	Dose mg/Kg	Activité*
R_2 = Méthylaminoacétyl	3,0	187% + 3 survivants
Diméthylaminoacétyl	5,0	5 survivants
Méthylcyclopropyl-aminoacétyl	3,75	201% + 4 survivants
Diéthyaaminoacétyl	1,50	Inactif
Pyrrolidinoacétyl	7,50	100%
Pipéridinoacétyl	3,0	24%
Morpholinoacétyl	15,0	127%
Pipérazinoacétyl	1,5	Inactif
N-méthylpipérazino-acétyl	15,0	30%
N-phénylpipérazino-acétyl	1,5	Inactif
β-hydroxyéthyl-piperazinoacétyl	15,0	78%

TABLEAU II

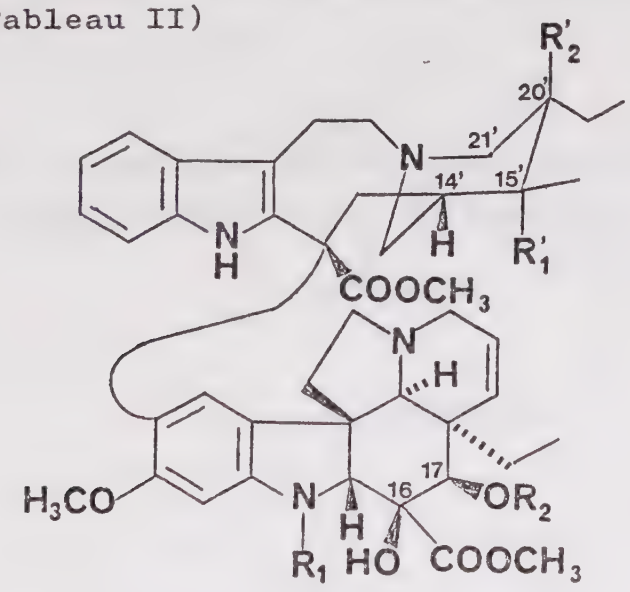
* Une suspension de cellules malignes (leucémie P.1534) est injectée par voie intrapéritonéale, à dix souris. Après 24 heures, cinq d'entre elles sont traitées journellement, pendant 10 jours par les produits à tester. Les animaux témoins vivant environ 15 jours, l'activité est mesurée en pourcentage de prolongation de vie attribuée à la drogue. Les souris traitées, toujours vivantes au bout de 40 jours, sont considérées comme guéries.



(Les numéros indiquent le type de réaction).

. Modifications du groupement fonctionnel en C_{17}

Toute une série de composés sont accessibles par traitement de la désacétyl-17 vinblastine 9 par le chlorure de chloroacétyle. Le chloroacétate ainsi obtenu conduit à toute une gamme d'amino-acétates de formule générale 10 où $R_2 = CO - \underset{R_3}{CH} - N\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$ [25,29]. (Tableau II)



8 : R_1=CHO, R_2=$COCH_3$, $C_{15'}$—O—$C_{20'}$

9 : R_1=CH_3, R_2=R'_1=H, R'_2=OH

10 : R_1=CH_3, R_2=$CO-\underset{R_3}{CH}-N\begin{matrix}R_4\\R_5\end{matrix}$, R'_1=H, R'_2=OH

Tumeurs	Sulfate de :				
	Vinblastine 1	Vincristine 2	Leurosine 4	Leurosidine 5	Vinglycine
Leucémie P-1534	++	+++	++	+++	+++
Leucémie L-1210			+		+
Leucémie AKR		++			+
Ascite Ehrlich	+++	++	+		+

\+ : 30 à 50% d'inhibition des tumeurs solides ou de prolongation du temps de survie dans les cas de leucémie.

++ : 50 à 100% " " " "

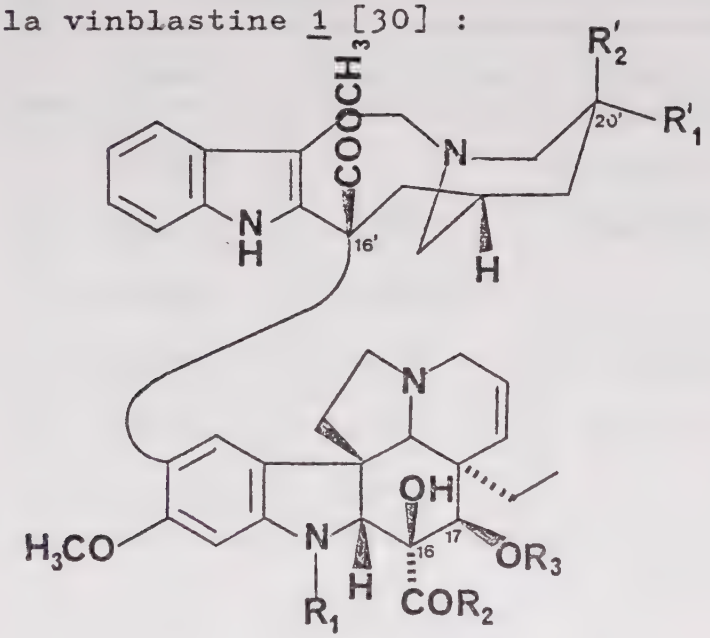
+++ : 100% d'inhibition des tumeurs solides ou plus de 100% de prolongation du temps de survie dans les cas de leucémie.

TABLEAU III [1a]

Parmi ces composés, certains présentent une activité supérieure à celle de la vinblastine 1. Les propriétés de la N,N-diméthylaminoacétoxy-17 désacétyl-17 vinblastine (ou vinglycine), notamment, sont comparables à celles de la vincristine 2, et sa toxicité est moindre. Le tableau III montre l'activité de ce composé sur différentes tumeurs et leucémies, par rapport à celle de la vinblastine 1, de la vincristine 2, de la leurosine 4 et de la leurosidine 5.

· Modification du groupement fonctionnel en C_{16}

Plus récemment, de nouveaux composés, de formule générale 11, possédant des activités antitumorales et antivirales, ont été préparés par transformations fonctionnelles de certains dérivés de la vinblastine 1 [30] :



11

- R_1 = H, CH_3 ou CHO ;
- R_2 = NH_2, NH-NH_2, $N(CH_3)_2$, NH-Alc-H, NH-Alc-CN, NH-Alc-OH, NH-Alc-Ph, NH-Alc-COOH, $(CH_3)_2$N-CH $(CH_3)_2$N-CH_2-CH_2-NH ou NH-Alc-N(NH_2)-CH_3 avec Alc=1-6C alcoyl
- R_3 = H ou $COCH_3$
- R'_2 = OH ou Et
- R'_1 = Et ou OH

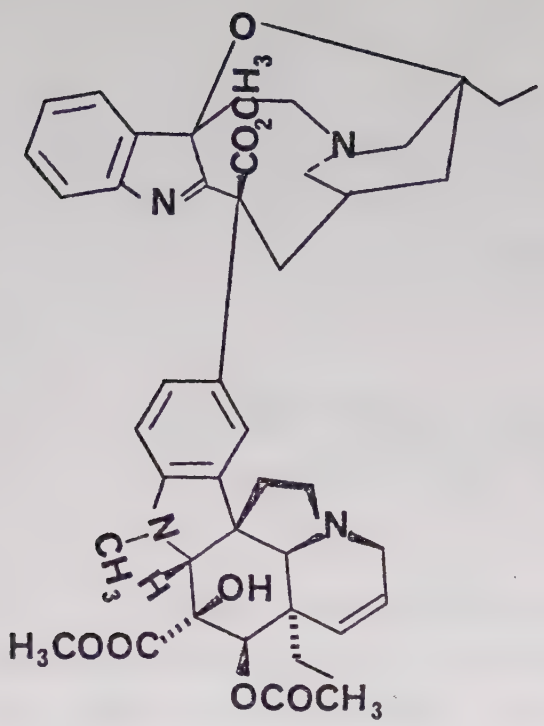
La N-méthylamide-16, desméthoxycarbonyl-16 vinblastine 11a (R_1=CH_3, R_2=NH-CH_3, R_3=$COCH_3$, R'_1=Et, R'_2=OH), la N-méthylamide-16, desméthoxycarbonyl-16, désacétyl-17 vinblastine 11b (R_1=CH_3, R_2=NH-CH_3, R_3=H, R'_1=Et, R'_2=OH), l'amide-16 desméthoxycarbonyl-16 vinblastine 11c (R_1=CH_3, R_2=NH_2, R_3=$COCH_3$, R'_2=OH, R'_1=Et) et l'amide-16 desméthoxycarbonyl-16, désacétyl-17 vinblastine 11d (R_1=CH_3, R_2=NH_2, R_3=H, R'_2=OH, R'_1=Et) présentent une activité très intéressante sur l'ostéosarcome de Ridgeway et le lymphosarcome de Gardner (Tableau IV) [30b].

Tumeurs	Ostéosarcome de Ridgeway		Lymphosarcome de Gardner	
	Dose	Inhibition	Dose	Inhibition
VLB 1	0,3mg/Kg	0	0,3mg/Kg	50%
VCR 2	0,2mg/Kg	100%	0,2mg/Kg	100%
11a	0,3mg/Kg	100%	0,2-0,25 mg/Kg	100%
11b	0,25mg/Kg	100%		100%
11c	0,5mg/Kg	84%		100%
11d	0,4mg/Kg	100%		100%

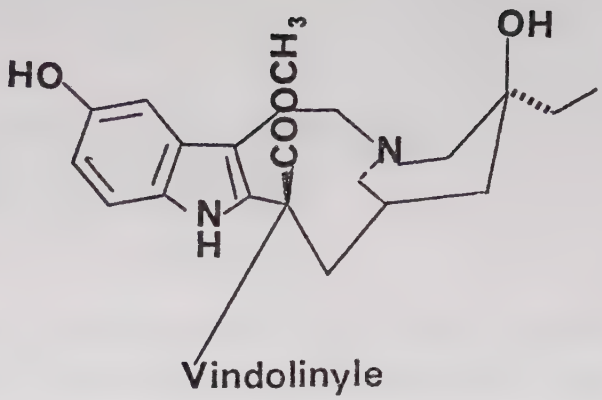
TABLEAU IV

. Transformations microbiologiques

Enfin, le traitement de la vinblastine 1 par un micro-organisme : Streptomyces albogriseolus, souche A 17 1718, permet d'obtenir deux nouveaux dérivés : la vinblastine éther 12 et l'hydroxy-10' vinblastine 13, leur activité n'est cependant pas mentionnée [31].



12



13

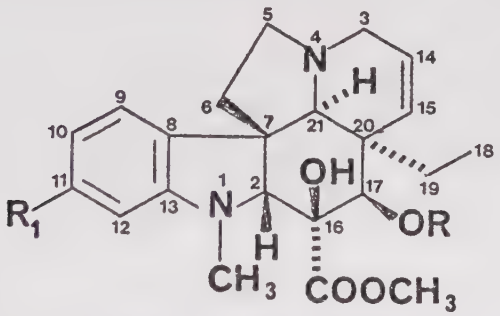
Malgré l'accroissement des rendements d'extraction [10] la préparation d'analogues structuraux de la vinblastine à partir des alcaloïdes bis-indoliques, eux-mêmes extraits de C. roseus, présente l'inconvénient de faire appel à une matière première trop rare.

C'est pourquoi, parallèlement à ces travaux, de nombreux composés "bis-indoliques" ont été préparés par hémisynthèse à partir d'alcaloïdes mono-indoliques plus abondants (ou de composés synthétiques).

CHAPITRE II

HEMISYNTHÈSES D'ALCALOÏDES "BIS-INDOLIQUES"
RAPPEL DES TRAVAUX ANTÈRIEURS

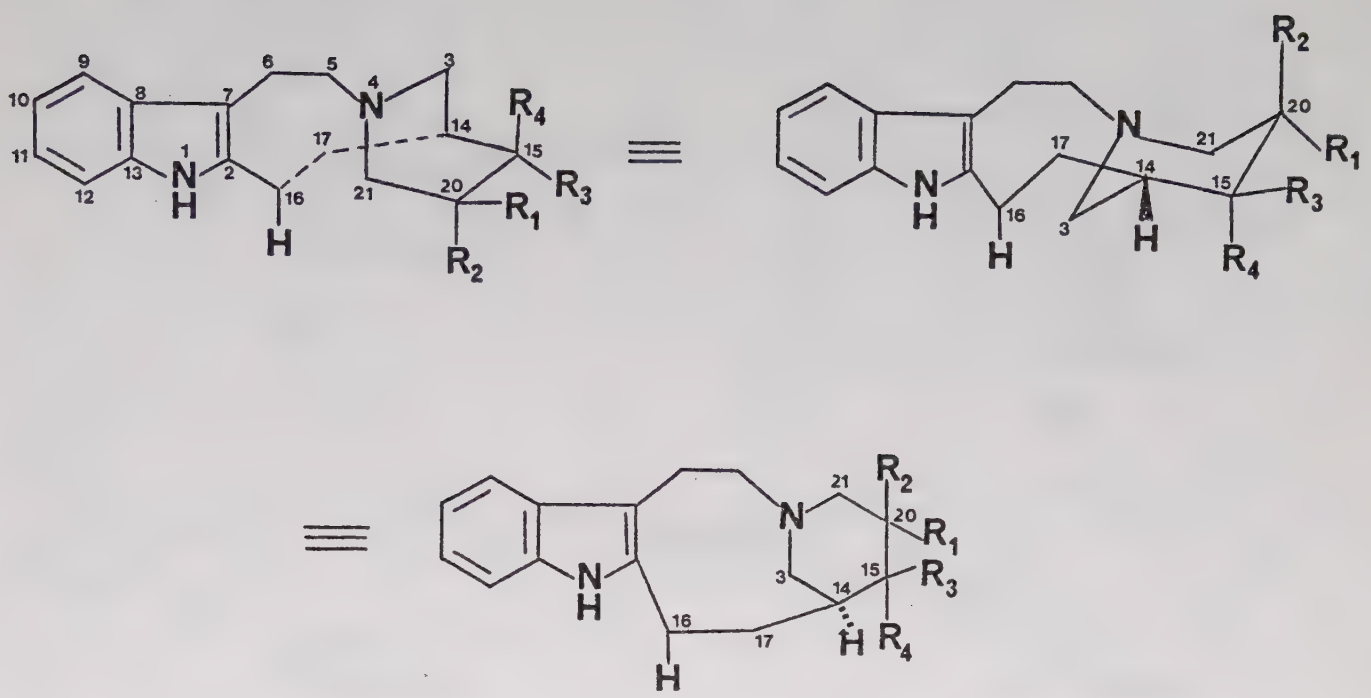
On peut considérer que la vinblastine 1 et les alcaloïdes apparentés sont constitués d'une unité dihydroindolique de type aspidospermane, la vindoline 14 et d'une unité indolique correspondant au squelette de la cleavamine 15, de type ibogane tétracyclique.



14 : $R=COCH_3$; $R_1=OCH_3$

16 : $R=H$; $R_1=OCH_3$

18 : $R=COCH_3$; $R_1=H$



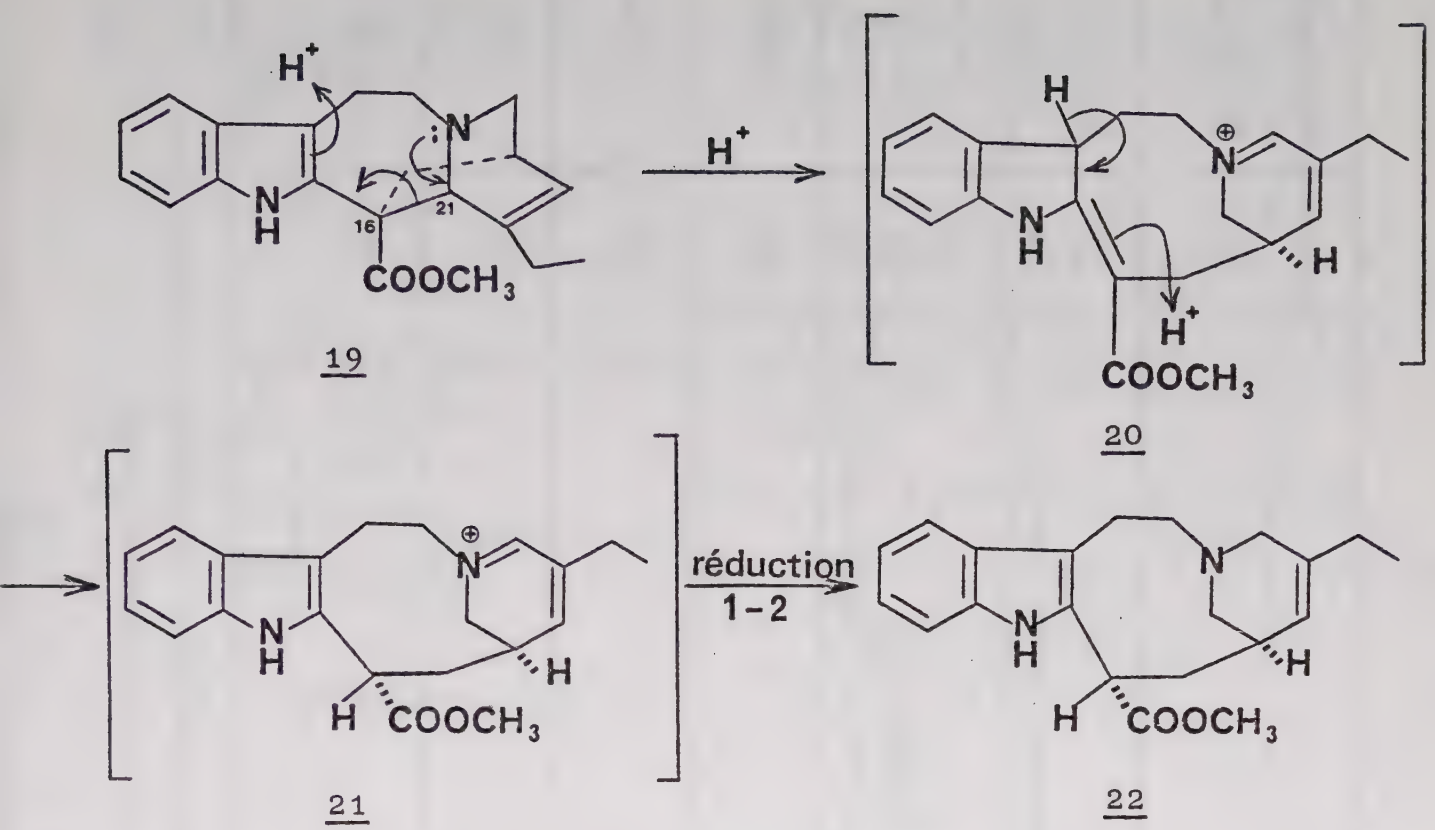
15 : R_1=CH_2-CH_3 ; R_2-R_3= $\Delta^{15(20)}$; R_4=H

17 : R_1=CH_2-CH_3 ; R_2=OH ; R_3=R_4=H

La liaison C_{10}-C_{16}, qui relie ces deux unités peut être coupée en milieu acide et réducteur [32,25], ce qui, dans le cas de la vinblastine 1, permet d'isoler la désacétyl-17 vindoline 16 et la velbanamine 17.

La synthèse totale des composés de ce type, en particulier celle de la vindoline 14 [35], de la cleavamine 15 [34b], de la velbanamine 17 [34], de la vindorosine 18 [33], a fait l'objet de nombreuses recherches. Récemment, KUTNEY et coll. [36,37] ont synthétisé toute une série d'alcaloïdes de ce type, pouvant servir de matière première pour l'hémisynthèse d'analogues structuraux de la vinblastine 1.

D'autre part, certains composés de type cleavamine sont accessibles à partir de la catharanthine 19. C'est ainsi que la méthoxycarbonyl-16S cleavamine 22 est le produit majoritaire obtenu par traitement de la catharanthine 19 dans l'acide acétique, à reflux, en présence de borohydrure de sodium [38] (Schéma I).



SCHEMA I

La paire d'électrons libres de N_b de la catharanthine 19 peut participer au réarrangement en donnant l'intermédiaire tétracyclique 20, par rupture de la liaison C_{16}-C_{21}. Le système α-méthylène indoline de cet intermédiaire se réarrange en indole et conduit à l'immonium tétracyclique 21 qui, après réduction 1-2 donne la méthoxycarbonyl-16 cleavamine 22.

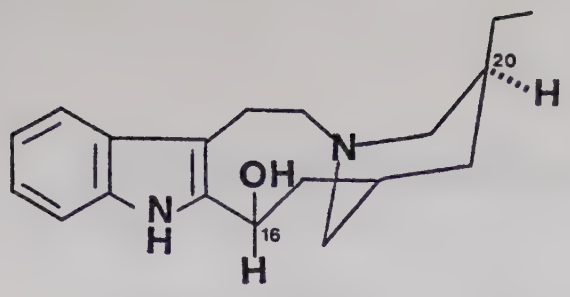
Les deux méthodes utilisées jusqu'à présent pour effectuer ces hémisynthèses consistent à activer la position 16 d'un dérivé de type cleavamine 15, afin de permettre une attaque nucléophile par le C_{10} de la vindoline 14. Ces deux méthodes se distinguent par la manière dont est activé le carbone 16 de l'unité cleavamine :

- soit par l'introduction d'un hydroxyle en position 16 [8,39] ;
- soit par l'introduction d'un halogène en position 7 avec formation d'une indolénine [40,43,44,48].

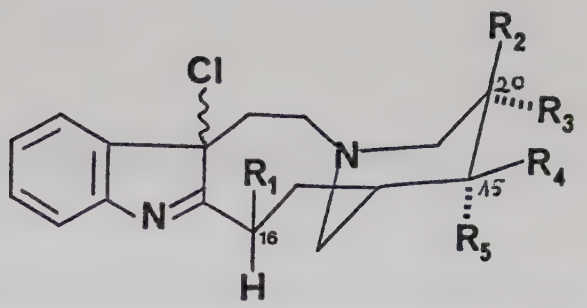
		Dimères	Références
Hydroxy-16S dihydro-15,20S cleavamine 38	. vindoline 14	37	[43a]
Chloroindolénine de la dihydro-15,20S cleavamine 30	. vindoline 14 . hydrazide de désacétyl vindoline 31	37 32	[43a,44] [40]
Chloroindolénine de la méthoxy-carbonyl-16S dihydro-15,20S cleavamine 39	. vindoline 14 . dihydro-14,15 vindoline 40 . hydrazide de désacétyl-17 vindoline 31	36 41 42	[43a,44]
Chloroindolénine de la velbanamine 43	. vindoline 14	44	[43a]
Chloroindolénine de la cyano-16S dihydro-15,20S cleavamine 45	. vindoline 14	46	[43a]
Chloroindolénine de la méthoxy-carbonyl-16S cleavamine 47	. vindoline 14	48	[48]
Chloroindolénine de l'hydroxy-15R méthoxycarbonyl-16S dihydro-15,20S cleavamine 49	. vindoline 14	50	[43a]

* Récemment, LE MEN et coll. préparent des alcaloïdes bis-indoliques à partir des hydroxy-16 vincadine et aspidospermidine et de la vindoline [43b].

TABLEAU V



38



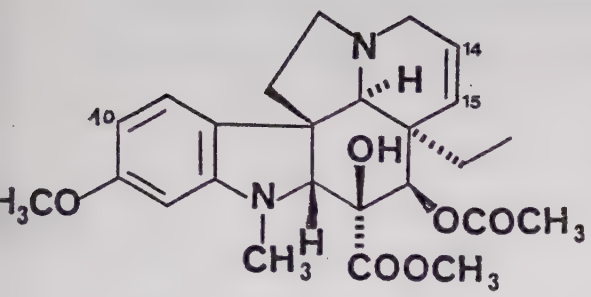
39 : $R_1=CO_2CH_3$, $R_2=CH_2-CH_3$, $R_3=R_4=R_5=H$

43 : $R_1=CO_2CH_3$, $R_2=OH$, $R_3=CH_2CH_3$, $R_4=R_5=H$

45 : $R_1=CN$, $R_2=CH_2-CH_3$, $R_3=R_4=R_5=H$

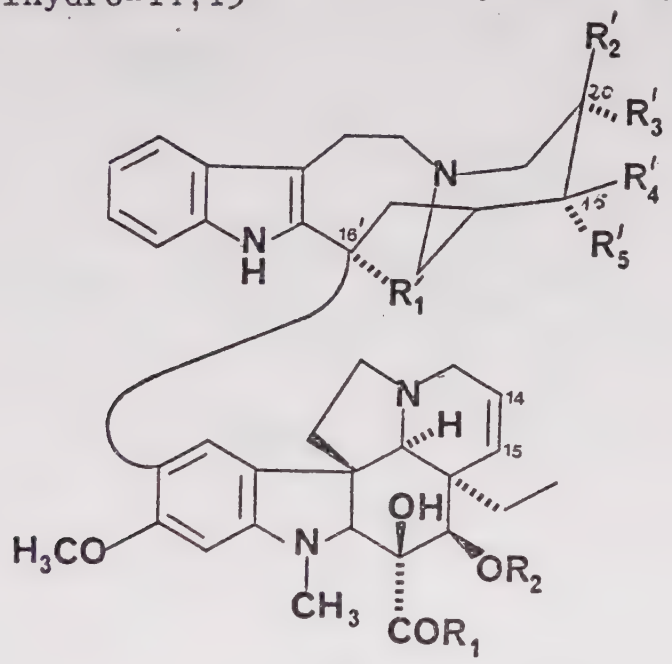
47 : $R_1=CO_2CH_3$, $R_2,R_4=\Delta^{15(20)}$, $R_3=CH_2-CH_3$

49 : $R_1=CO_2CH_3$, $R_2=CH_2-CH_3$, $R_3=R_4=H$, $R_5=OH$



14

40 : dihydro-14,15



41 : $R'_1=CO_2CH_3$, $R'_2=CH_2-CH_3$, $R'_3=R'_4=R'_5=H$, $R_1=OCH_3$, $R_2=COCH_3$ dihydro-14,15

42 : $R'_1=CO_2CH_3$, $R'_2=CH_2-CH_3$, $R'_3=R'_4=R'_5=R_2=H$, $R_1=NHNH_2$

44 : $R'_1=CO_2CH_3$, $R'_2=OH$, $R'_3=CH_2-CH_3$, $R'_4=R'_5=H$, $R_1=OCH_3$, $R_2=COCH_3$

46 : $R'_1=CN$, $R'_2=CH_2-CH_3$, $R'_3=R'_4=R'_5=H$, $R_1=OCH_3$, $R_2=COCH_3$

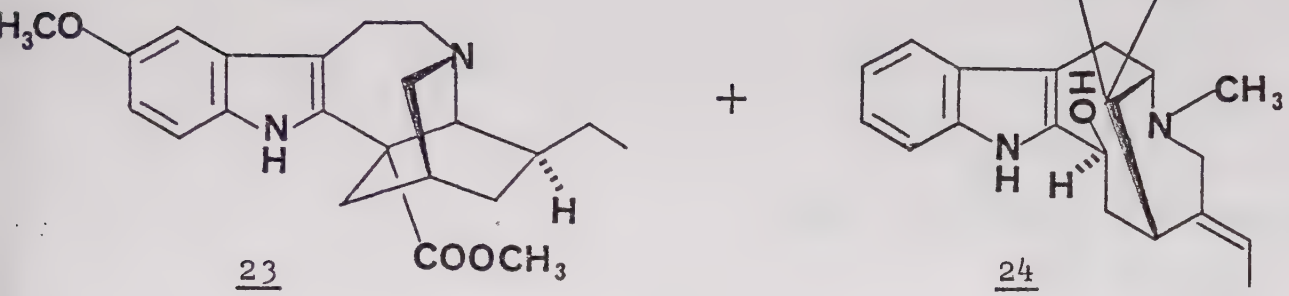
48 : $R'_1=CO_2CH_3$, $R'_2-R'_4=\Delta^{15(20)}$, $R_1=OCH_3$, $R_2=COCH_3$, $R'_3=CH_2-CH_3$

50 : $R'_1=CO_2CH_3$, $R'_2=CH_2-CH_3$, $R'_3=R'_4=H$, $R'_5=OH$, $R_1=OCH_3$, $R_2=COCH_3$

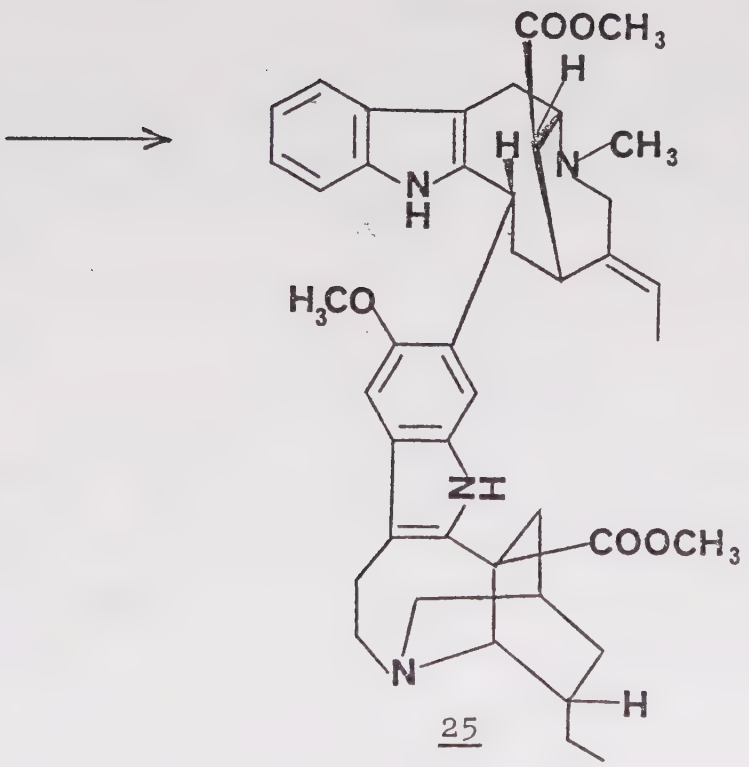
1 - HEMISYNTHÈSE A PARTIR D'UN COMPOSÉ HYDROXYLE en 16

(Tableau V: p46')

Cette méthode a été utilisée pour la première fois par BÜCHI [8] afin de réaliser l'hémisynthèse d'un alcaloïde "bis-indolique", la voacamine 25, en faisant réagir en présence de méthanol chlorhydrique, la voacangine 23 sur le vobasinol 24, selon le schéma II :



23 + 24

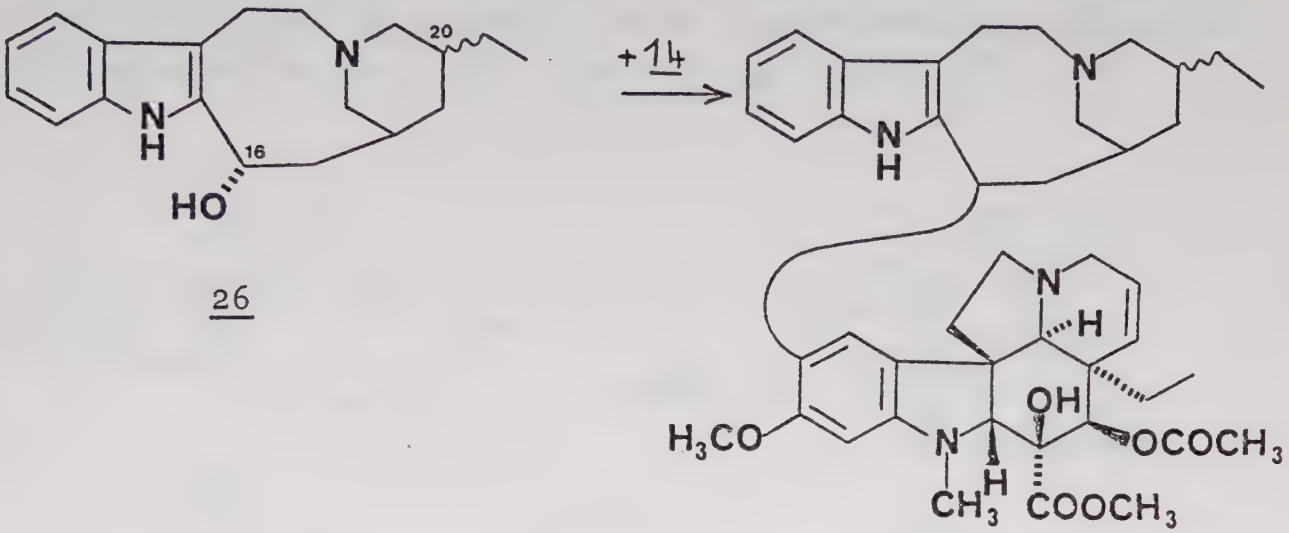


25

SCHEMA II

HARLEY-MASON utilise la même méthode pour préparer le composé 27, à partir des deux épimères 20S et 20R de l'hydroxy-16S dihydro cleavamine 26 et de la vindoline 14 [39].

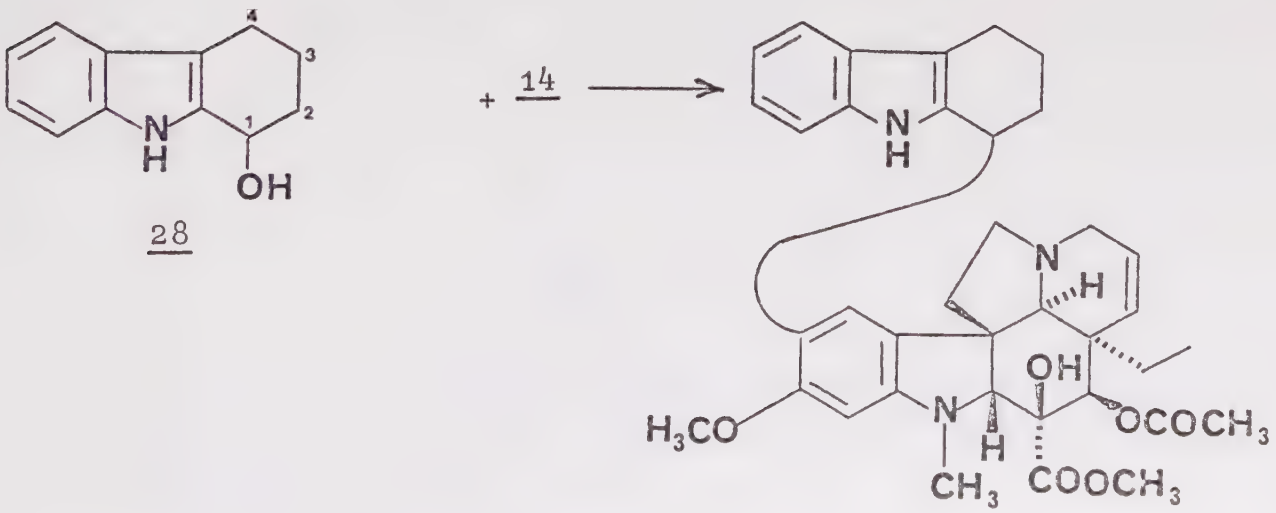
Shema III



26

SCHEMA III 27

De la même façon, GORMAN et KORNFELD préparent le composé 29 en faisant réagir en milieu acide, l'hydroxy-1, tétrahydro-1,2,3,4 carbazole 28 avec la vindoline 14 [40] (Schéma IV).



28

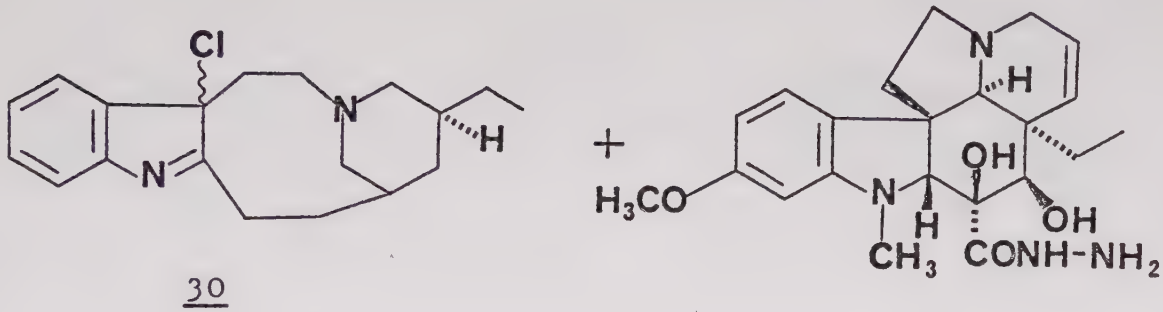
SCHEMA IV

29

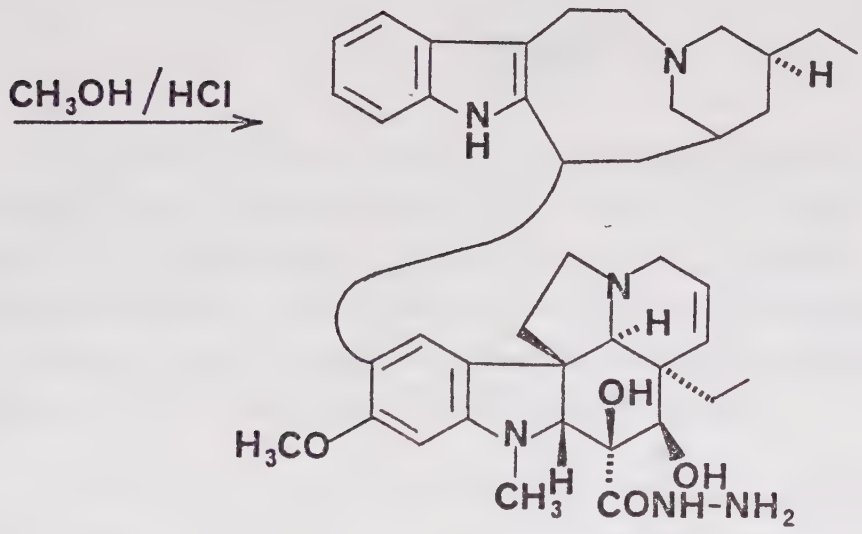
2 - HEMISYNTHÈSE A PARTIR D'UNE CHLOROINDOLÉNINE

(Tableau V : p 16)

En 1964, M. GORMAN et E.C. KORNFELD [40] appliquent la réaction de TAYLOR [41] à l'hémisynthèse d'analogues structuraux de la vinblastine 1 ; ils préparent ainsi le composé "bis-indolique" 32 à partir de la chloroindolénine 30 et de l'hydrazide de désacétyl vindoline 31 (Schéma V).



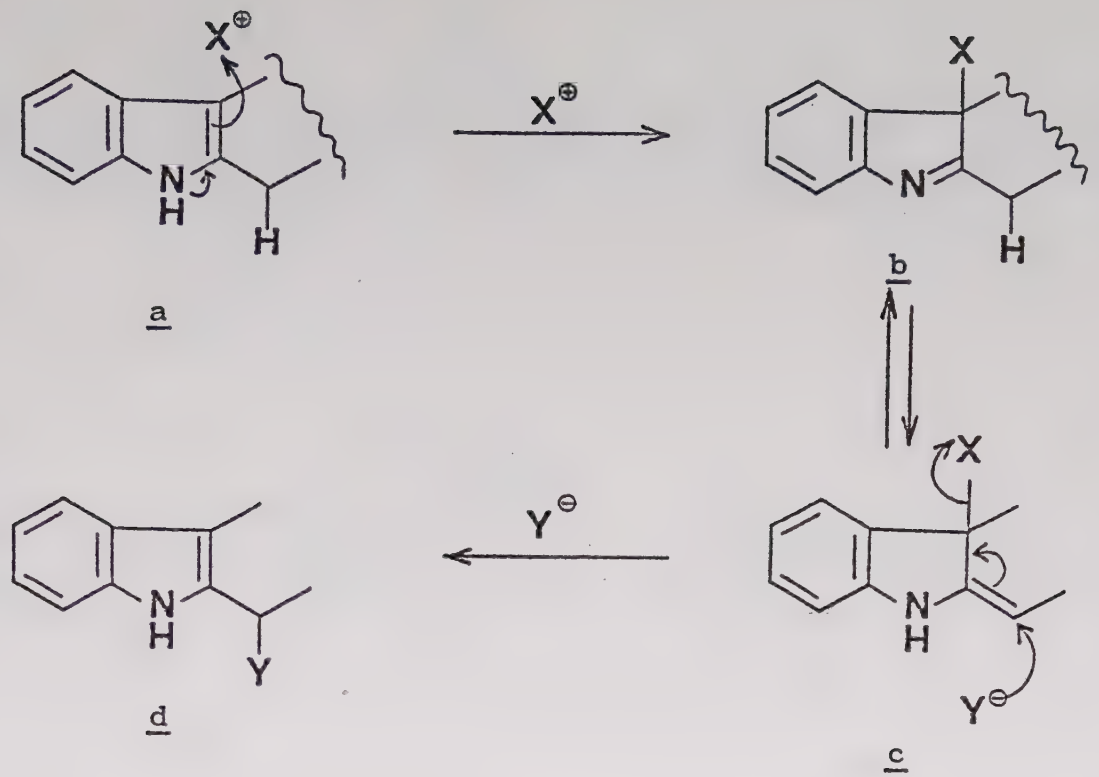
30 31



32

SCHEMA V

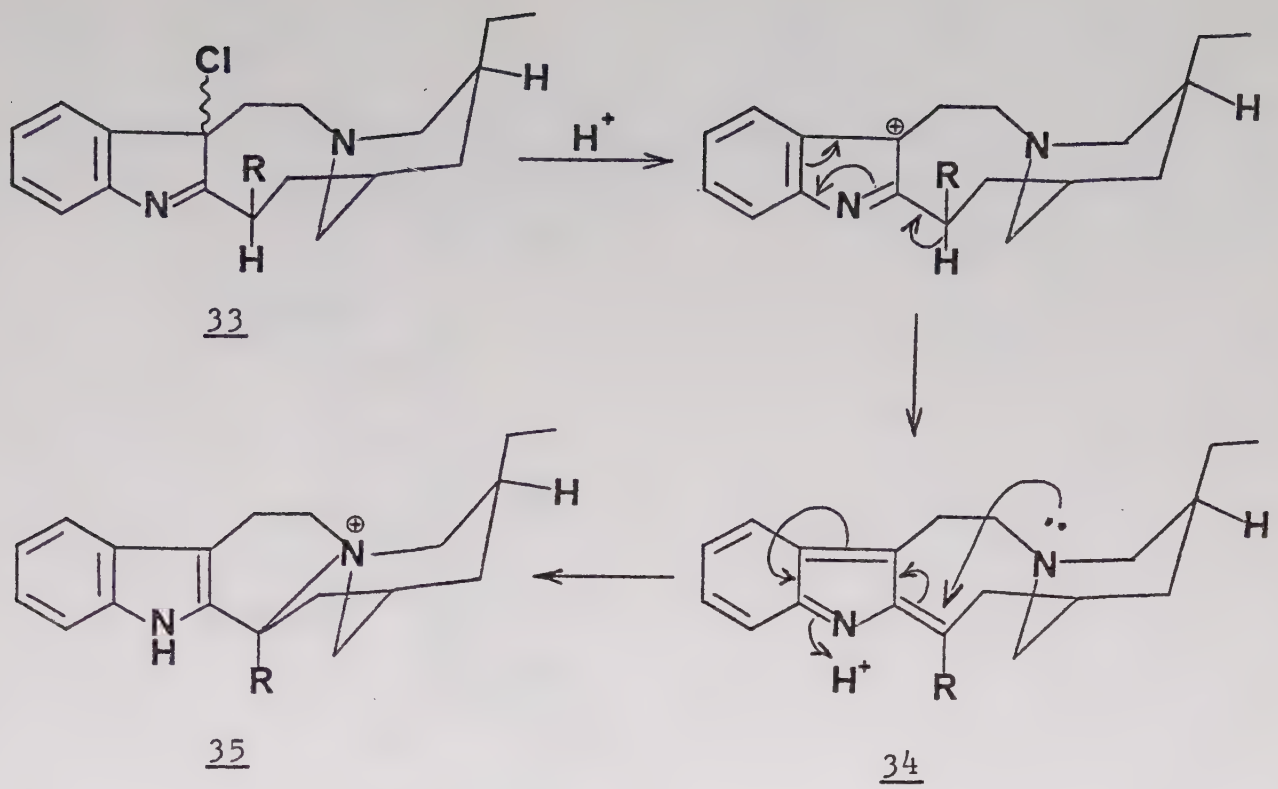
La réaction de TAYLOR (Schéma VI) a été très utilisée pour introduire différents groupes nucléophiles en position 16 du squelette ibogane tétracyclique.



SCHEMA VI

L'addition de réactifs électrophiles X^+ sur les indoles a conduit aux indolénines b. En milieu acide, il y a équilibre entre ces indolénines b et la forme tautomère c, ce qui permet l'introduction d'un substituant Y^- en α du noyau indolique. Ce schéma a été employé avec de nombreux réactifs nucléophiles tels que $CN^\ominus$, $D^\ominus$, $CH_3O^\ominus$ [42], $OH^\ominus$ [42a].

Plus récemment, KUTNEY et coll., reprenant les résultats précédents, préparent toute une série de "bis-indoles" à partir de la vindoline 14 et de différentes chroloindolénines [43a]. D'autre part, ces mêmes auteurs constatent que la chloroindolénine 33, en l'absence de réactifs nucléophiles, subit une condensation intramoléculaire pour conduire à un ammonium quaternaire auquel la structure 35 a été attribuée (Schéma VII).



33

35

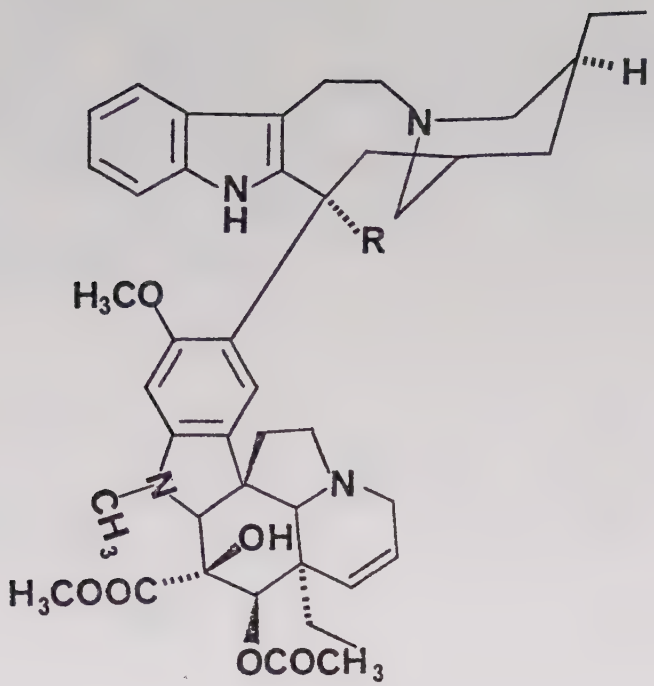
34

SCHEMA VII

3 - MÉCANISMES DES RÉACTIONS DE COUPLAGE ET CONFIGURATION en 16' :

L'aspect stéréochimique des réactions que nous venons d'examiner a souvent été passé sous silence [40,44]. NEUSS et coll. [14a] ont cependant montré, après examen du déplacement chimique du proton en $C_{16'}$, dans le cas de l'hydrazide de la désacétyl-17 desméthoxycarbonyl-16 "désoxyvinblastine C" 32 que la configuration de ce carbone était inverse de la configuration naturelle.

Récemment, l'analyse de diffraction des rayons X des composés 36 et 37 [45], sous forme d'iodométhylate et de bromhydrate respectivement, a permis d'établir que la configuration en $C_{16'}$ de ces bis-indoles est l'inverse de la configuration naturelle.



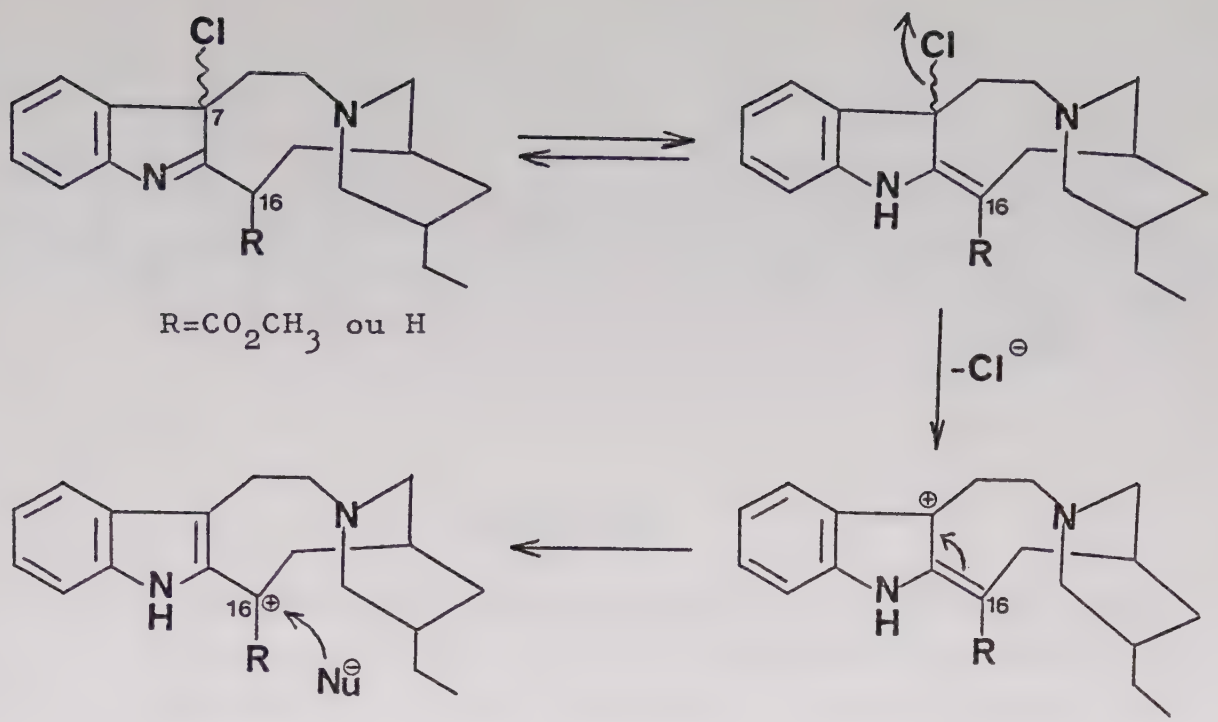
36 : $R=CO_2CH_3$

37 : R=H

De nombreuses expériences ont été effectuées, notamment par KUTNEY et son équipe, afin de comprendre le mécanisme de cette réaction et d'en modifier, si possible, le cours stérique.

Trois mécanismes ont été proposés [8,43a] :

. Un mécanisme par étape : après élimination de l'halogène en 7 et réarrangement de type Wagner-Meervein, la position 16 subit une attaque nucléophile de la vindoline (Schéma VIII) [43a].

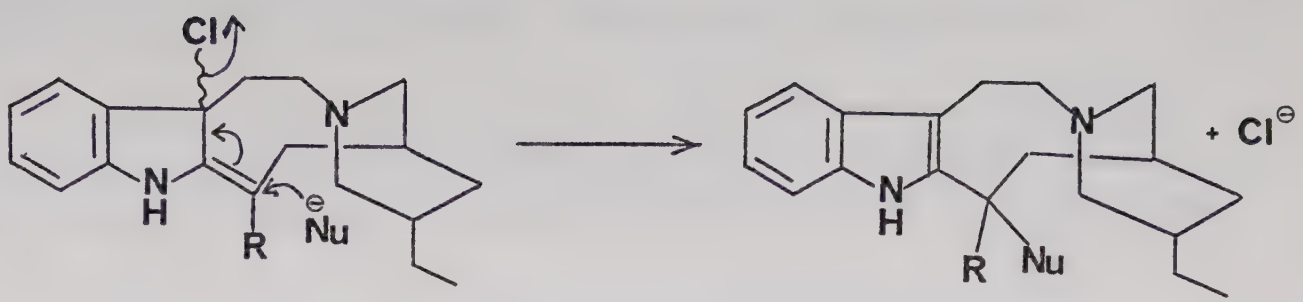


SCHEMA VIII

. Un mécanisme concerté de type SN_2' avec attaque d'un nucléophile en 16 et départ simultané de l'halogène en 7 (Schéma IX) [43].

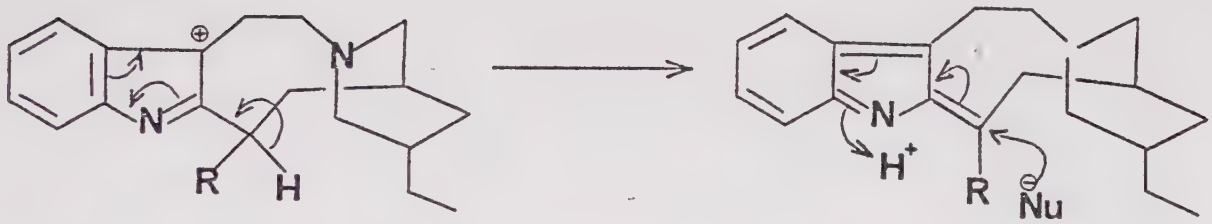
L'approche du réactif devrait, dans ce cas, s'effectuer du même côté que le groupe partant [46]. Malheureusement, la configuration en 7 de ces chloroindolénines n'est pas connue.

De plus, il semble que les réactions de type SN_2', soient très sensibles aux facteurs stériques [47]. Il n'est donc pas certain que l'attaque d'une molécule volumineuse, comme la vindoline, puisse s'effectuer du même côté que l'halogène en 7.



SCHEMA IX

. Un troisième mécanisme, proposé par BÜCHI [8], puis repris par KUTNEY [43] fait intervenir la partie benzénique du noyau indolique, selon le schéma X :



SCHEMA X

Par ailleurs, plusieurs réactifs halogénants ont été employés par KUTNEY et coll. afin d'essayer de modifier la configuration en 16' des produits de couplage [43a]. Toutes ces réactions ont cependant conduit invariablement à des produits de configuration "non naturelle" en $C_{16'}$.

Tous les composés obtenus lors de ces hémisynthèses (Tableau V: p 76) diffèrent donc essentiellement des alcaloïdes de type vinblastine par la configuration en 16'. Or, il semble que la configuration de ce carbone soit en relation étroite avec l'activité pharmacologique : jusqu'à présent les composés

comportant la configuration "non naturelle" en cette position n'ont pas montré d'activité antitumorale significative.

Devant cet échec, il était donc nécessaire d'imaginer de nouvelles méthodes de couplage permettant d'avoir accès à des composés hémisynthétiques de configuration C_{16}, naturelle.

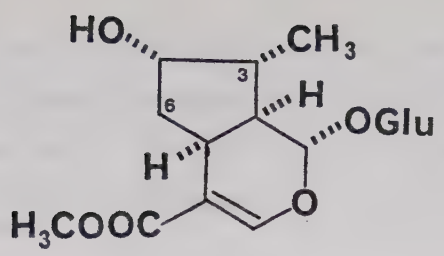
CHAPITRE III

APPLICATION DE LA RÉACTION DE POLONOVSKI MODIFIÉE

1 - RAPPEL BIOGÉNÉTIQUE

Comme nous l'avons dit plus haut, on peut considérer que les alcaloïdes de type vinblastine 1 dérivent du couplage d'une molécule de vindoline 14 et d'un composé ibogane tétracyclique de type cleavamine 15. Or, aucun composé de type cleavamine n'a jusqu'alors été isolé à l'état naturel de C. roseus. Toutefois, ce type de composé a pu être récemment isolé de Capuronetta elegans [49a], de Pandaca eusepala [49b], mais dans les deux cas, il s'agit de composés appartenant à la série antipode de la catharanthine 19. D'autre part, la catharanthine 19, alcaloïde ibogane pentacyclique, est l'un des alcaloïdes majoritaires de C. roseus et peut également conduire par rupture de la liaison C_{16}-C_{21} et couplage avec la vindoline 14, aux alcaloïdes de type vinblastine 1, comme l'a suggéré ATTA-UR-RAHMAN [48].

D'après certaines expériences de biosynthèse, il semble que la catharanthine radioactive ne soit pas incorporée dans la vinblastine [50a]. D'autre part, les expériences de HUTCHINSON [50a] montrent que la loganine 51 [$^{3}H_3$-3,6 ; ^{14}C-OCH_3] est incorporée dans la vinblastine 1, ainsi que dans la vindoline 14 et dans la catharanthine 19, comme l'avait déjà signalé BATTERSBY [50b] pour ces deux derniers alcaloïdes. En examinant les rapports $^{3}H/^{14}C$, HUTCHINSON conclut que la vinblastine 1 peut dériver du couplage de la vindoline 14 et d'un précurseur de la catharanthine 19.

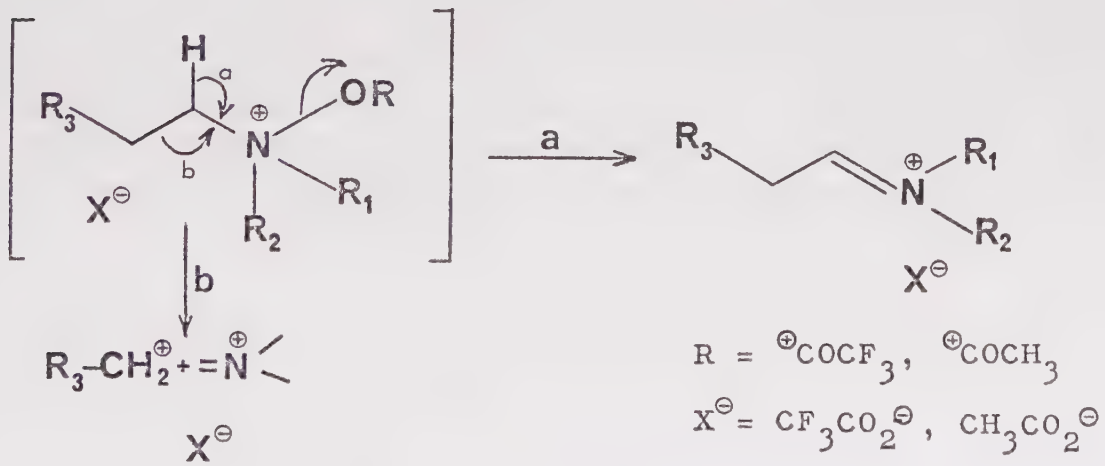


51

Le même raisonnement, joint au fait qu'aucun dérivé séco C_{16}-C_{21} naturel n'a jusque là été isolé de Catharanthus, ont conduit POTIER à imaginer une nouvelle méthode de couplage basée sur une fragmentation in situ de la liaison C_{16}-C_{21} de la catharanthine 19, fragmentation induite par une réaction de POLONOVSKI modifiée, avec attaque simultanée du C_{16} par une molécule de vindoline 14.[65,68 b]

2 - RAPPEL DE LA RÉACTION DE POLONOVSKI

La réaction de POLONOVSKI [51], action d'un anhydride d'acide sur un N-oxyde, est connue pour donner lieu, soit à la rupture d'une liaison C-H en β de l'azote (voie a), soit une rupture d'une liaison C-C (voie b) [52] (schéma XI).



SCHEMA XI

L'orientation, vers l'une ou l'autre voie, est liée à des facteurs électroniques : nucléophilie de $X^{\ominus}$, caractère de groupe partant de $RO^{\ominus}$ et à des facteurs stériques : antiparallélisme des liaisons C-C et $\geq N^{\oplus}-O^{\ominus}$.

La réaction de POLONOVSKI modifiée (remplacement de l'anhydride acétique par l'anhydride trifluoroacétique) a fait l'objet depuis 10 ans, dans notre laboratoire, de nombreuses applications : préparation d'un réactif de Mannich [52b,53], synthèses [54], hémisynthèses de produits naturels [55].

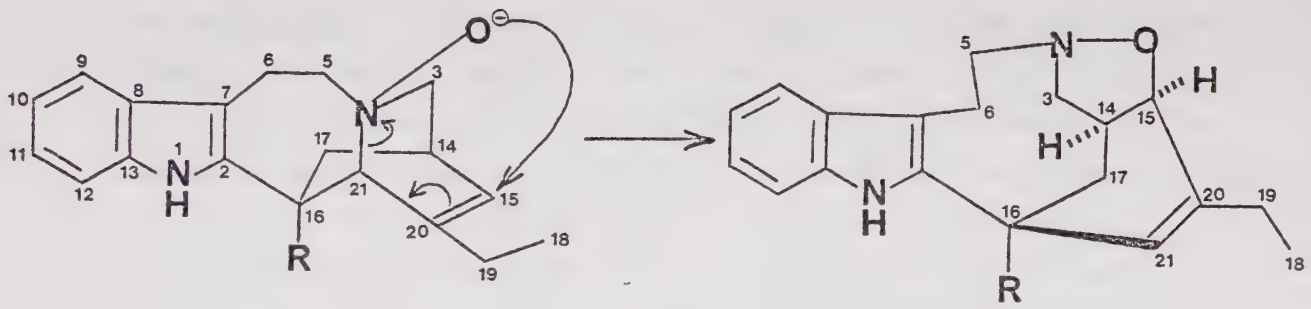
Les alcaloïdes de type ibogane pentacyclique présentent un squelette rigide comportant un système isoquinuclidine qui se prête particulièrement bien à diverses réactions de fragmentation [56]. Un seul N-oxyde peut être obtenu à partir de ces composés. Dans le cas de la catharanthine 19, deux liaisons sont coplanaires de la liaison N-O du N_b-oxyde : les liaisons C_{16}-C_{21} et C_5-C_6. Ces deux liaisons sont donc susceptibles de se rompre lors de la réaction de POLONOVSKI modifiée et ces deux types de fragmentation ont été effectivement observées au cours de notre travail.

L'application de la réaction de POLONOVSKI modifiée au N_b-oxyde d'alcaloïdes de type ibogane pentacyclique, en présence d'alcaloïdes de type aspidospermane, conduit principalement à des produits de couplage de type vinblastine, dont l'un des épimères présente la configuration "naturelle" en 16'. Cette réaction sera étudiée dans les chapitres suivants.

CHAPITRE IV

RÉARRANGEMENT DU SQUELETTE DE LA CATHARANTHINE*

La préparation du N_b-oxyde de catharanthine 52 s'est révélée assez délicate. En effet, ce composé se réarrange partiellement au-dessus de 0°C et complètement à 40°C pour conduire à un nouveau composé 53 de même formule brute (Schéma XII) :



52 : R=CO_2CH_3 53 : R=CO_2CH_3

54 : R=CH_2OCOCH_3 55 : R=CH_2OCOCH_3

SCHEMA XII

1 - IDENTIFICATION D'UN PRODUIT DE RÉARRANGEMENT ISOXAZOLIDINE 53

La formule brute du produit de réarrangement du N_b-oxyde de la catharanthine 53, $C_{21}H_{24}N_2O_3$, est confirmée par analyse

---

* En collaboration avec M. Z. ANDRIAMIALISOA.

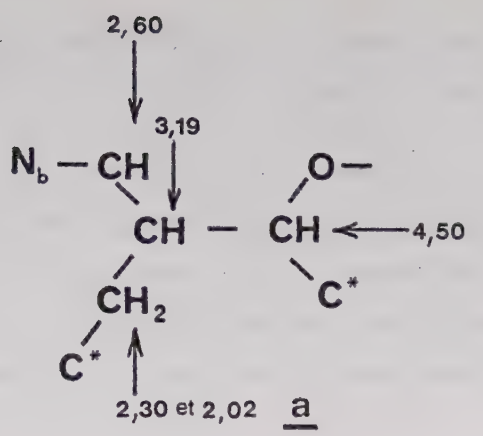
du pic moléculaire par spectrométrie de masse à haute résolution ($M^{+\cdot}$ à m/e 352,1789 calc. 352,1787)).

Le spectre U.V. de ce composé montre que le chromophore indolique de 52 n'a pas été modifié.

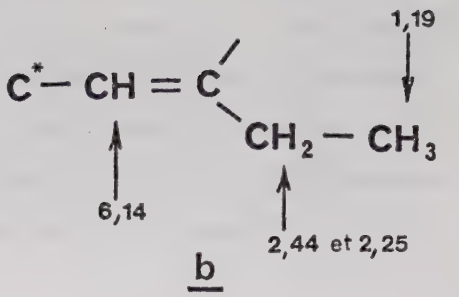
L'analyse des spectres de R.M.N. du ^1H de 52 et 53 et les expériences de découplage réalisées à 240MHz [57], mettent en évidence la présence dans 53 de certains éléments structuraux :

- dans la région des protons éthyléniques, on n'observe plus à 6,09ppm le signal ($J_{14,15}$~6Hz) élargi par couplage allylique, attribué au proton C_{15}-H de 52, mais un singulet élargi à 6,14ppm correspondant à un proton soumis seulement à des couplages faibles (⩽2Hz).

- le signal attribué au C_{21}-H de 52 à 4,71ppm est absent dans le spectre de 53 ; on observe dans cette région à 4,50ppm, un doublet (J=9,5Hz) compatible avec la présence d'un proton lié au même carbone qu'un hétéroatome (oxygène). L'irradiation de ce signal entraîne la simplification d'un multiplet à 3,19ppm (1H). Réciproquement, l'irradiation de ce multiplet transforme le doublet à 4,50ppm en singulet ; en outre, elle supprime le couplage de 5,4Hz d'un doublet de doublet à 2,02ppm ($J_{résiduel\ (17,17')}$=13,6Hz) et un petit couplage ~2Hz d'un doublet élargi à 2,30ppm ($J_{résiduel\ (17,17')}$=13,6Hz). Cette irradiation entraîne également la modification d'au moins un signal de proton de type CH-N- (à 2,60ppm) et ces résultats suggèrent la présence dans 53, de l'élément structural a où C* représente un carbone tétrasubstitué :



a



b

. La superposition de trois signaux à 3,33ppm rend difficile l'identification des protons de la chaîne tryptamine. D'autre part, le méthyle 18 de la chaîne éthyle engendre un triplet très bien résolu à 1,19ppm (J=7,2Hz), ce qui laisse supposer que le carbone 20 est tétrasubstitué. L'irradiation de ce triplet permet de repérer les signaux des deux protons en C_{19} non équivalents à 2,44 et 2,25ppm. L'existence d'un couplage allylique entre ce méthylène et le proton éthylénique à 6,14ppm (J<2Hz), est compatible avec l'enchaînement b.

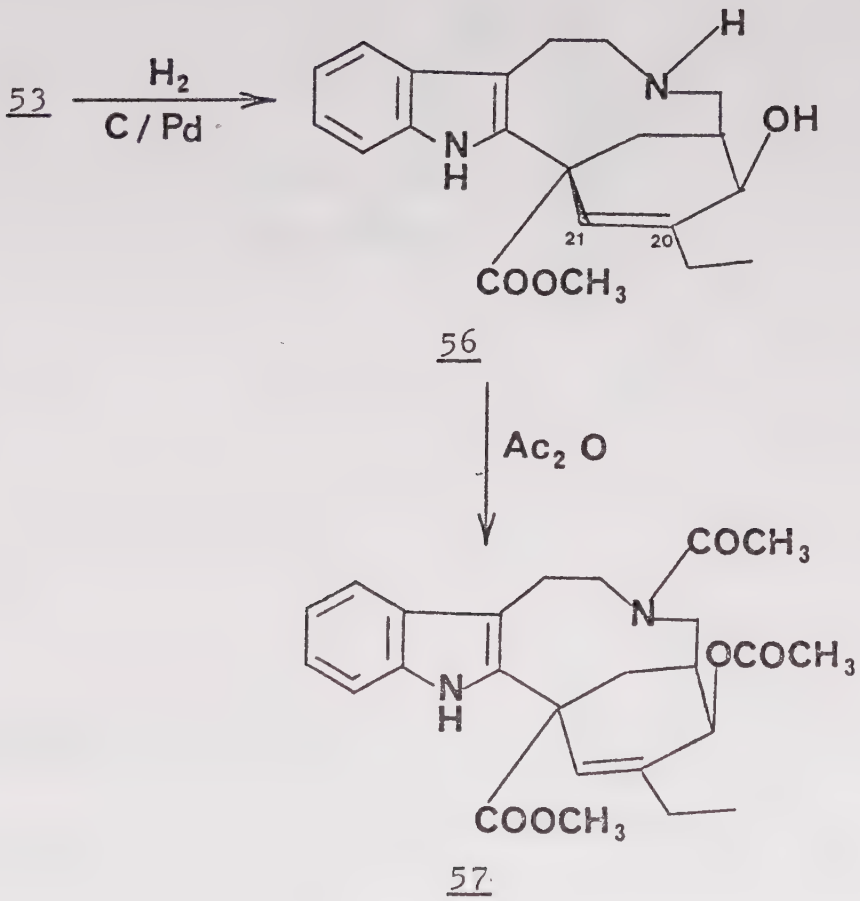
Ces données s'accordent avec l'hypothèse de structure 53 comprenant un cycle isoxazolidine.

La R.M.N. du ^{13}C vient à l'appui de cette hypothèse. On note, à champ faible, en plus du carbonyle et des carbones du noyau indolique [58], les deux carbones éthyléniques (trisubstitué et tétrasubstitué) relatifs à l'enchaînement b. Le carbone 15 résonne à 76,6ppm et les deux méthylènes se situant à 55,8 et 55,5ppm sont attribués aux carbones 3 et 5. A champ fort, on n'observe qu'un seul signal de carbone quaternaire, carbone tétrasubstitué de b attribué au C_{16}.

L'examen du spectre de R.M.N. du ^1H du composé 55 (obtenu par réarrangement du N_b-oxyde de l'acétate de catharanthinol 54 [59], Schéma XII), corrobore cette attribution. Dans le spectre de ce composé, les protons du méthylène du

groupe acétoxyméthyle forment un système AB simple, arguments en faveur de la nature quaternaire du C_{16}.

La présence d'un cycle isoxazolidine dans le composé 53 est confirmée par son hydrogénolyse facile [60] en présence de charbon palladié qui conduit, dans des conditions où la double liaison Δ^{20} reste intacte, à l'amino alcool 56 transformé par acétylation classique en dérivé N,O-diacétylé 57 (Schéma XIII).

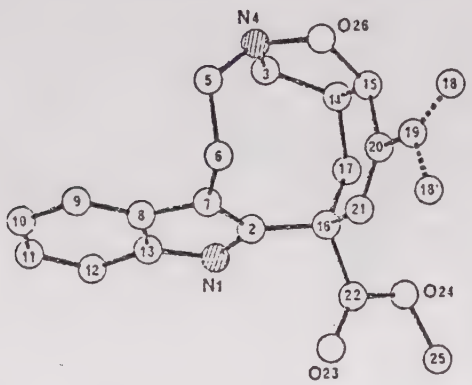


SCHEMA XIII

2 - ANALYSE AUX RAYONS X [61]

(M.C.RICHE, A. CHIARONI, service de Mme PASCARD)

La structure et la configuration de l'isoxazolidine 53 a été confirmée par son analyse directe aux rayons X. Dans le cristal de système orthorhombique, la chaîne éthyle C_{18}-C_{19} est désordonnée ; l'atome terminal C_{18} occupe deux positions qui sont indiquées par les liaisons hachurées.



3 - MÉCANISME RÉACTIONNEL

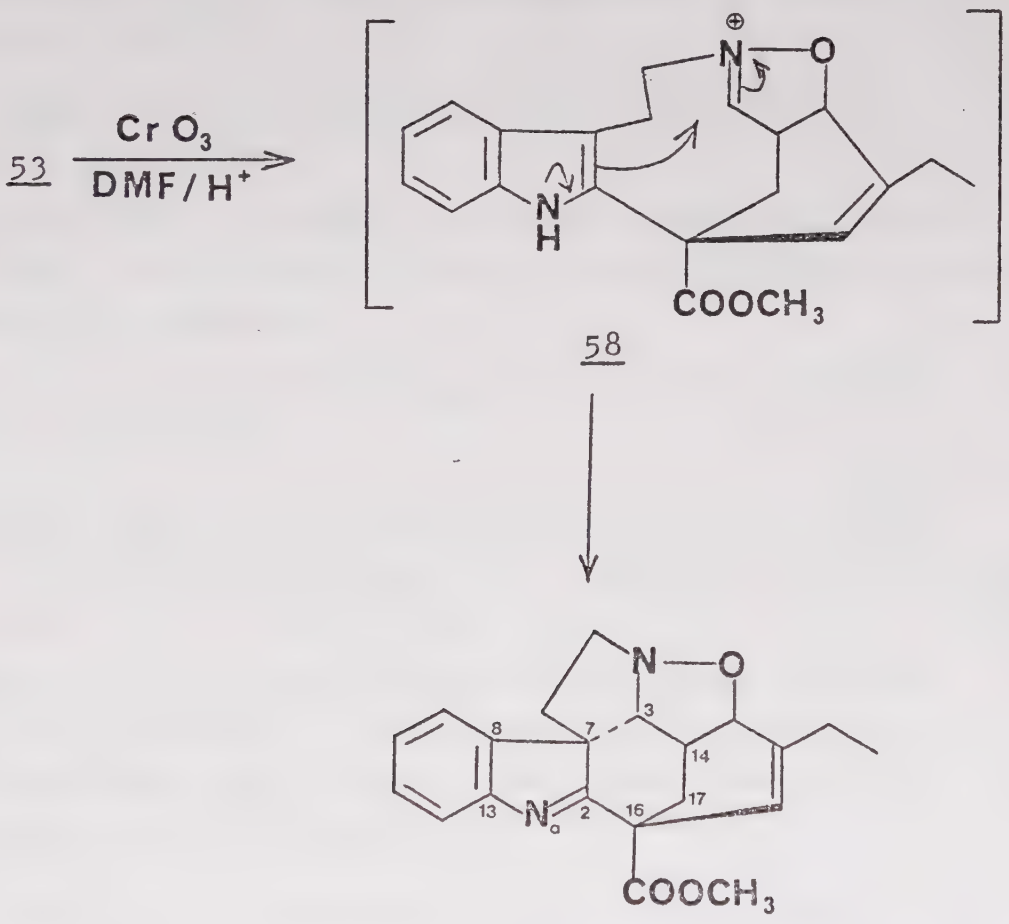
Le réarrangement 52 → 53 peut s'expliquer par un mécanisme ionique ou radicalaire, par analogie avec les transpositions de MEISENHEIMER [62].

L'hypothèse d'une rupture homolytique de liaison C-N_b peut être raisonnablement écartée. En effet, le N_b-oxyde de catharanthine 52 évolue de la même façon en présence de diterbutyl-2,6 phénol, inhibiteur de radicaux libres. De plus, un mécanisme radicalaire devrait conduire normalement à deux

produits de cyclisation N_b-O-C_{15} et N_b-O-C_{21}. Il s'agit donc vraisemblablement d'un réarrangement sigmatropique [2,3] [63], suivant le schéma XII (p. 29), ce qui permet de préciser la configuration de 53.

4 - OXYDATION CHROMIQUE DU PRODUIT DE RÉARRANGEMENT 53

L'oxydation chromique du composé 53 dans les conditions de SNATZKE [64] conduit à une indolénine pour laquelle la structure hexacyclique 59 est proposée (Schéma XIV).



59

60 : dihydro-N_a,2 59

SCHEMA XIV

L'analyse spectrale est en accord avec cette structure :

. le spectre U.V. est caractéristique du chromophore indolénine : λ_{max}nm (ε) : 224 (20.250) et 268 (6.100). En milieu acide, les maxima sont déplacés à 224, 243 et 290nm.

. le spectre de masse donne un pic moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 350.

. les expériences successives de double résonance magnétique nucléaire permettent d'identifier les signaux des protons suivants :

- à 4,03ppm, un doublet de un proton, avec une constante de couplage $J_{3,14}$=7,5Hz, correspondant au proton C_3-H en α de l'azote ;
- à 4,53ppm, un doublet bien résolu correspondant à C_{15}-H ($J_{14,15}$=8Hz) ;
- le proton en C_{14} résonne à 3,30ppm. L'irradiation de ce signal transforme les deux doublets décrits précédemment en singulets ;
- les signaux des protons $C_{17'}$-H et C_{17}-H se situent à 2,38 et 2,19ppm.

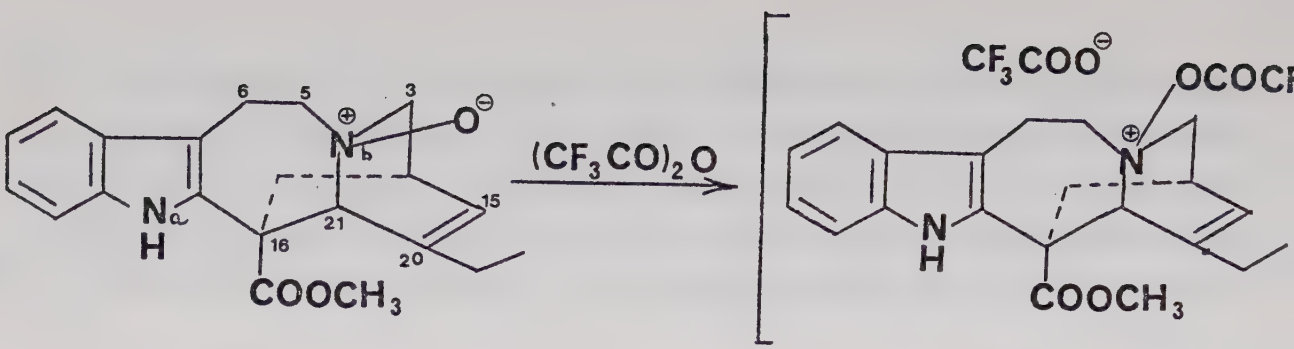
. En R.M.N. du ^{13}C, les déplacements chimiques élevés des carbones 13 et 8 et les signaux des carbones 2, 3 et 7 sont en parfait accord avec la formule 59. (cf. partie expérimentale p.68)

. L'examen des modèles moléculaires ne permet pas de déterminer avec certitude la configuration au niveau du carbone 2 du dihydroindole 60, obtenu après réduction, par un excès de borohydrure de sodium, de 59.

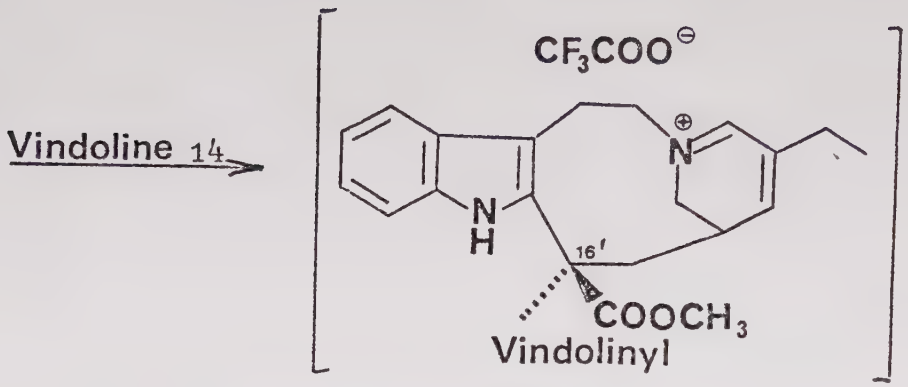
La formation de l'indolénine 59 peut s'interpréter par l'oxydation du carbone 3, suivie de l'attaque nucléophile de l'immonium ainsi formé par le noyau indolique, selon le schéma XIV.

Le facile réarrangement de 52 en 53 constitue une réaction parasite lors de la préparation du N_b-oxyde de catharan-

thine 52, matière première des réactions d'hémisynthèse d'alcaloïdes bis-indoliques du type de la vinblastine 1. C'est pourquoi, il était important d'étudier les conditions de ce réarrangement qui peut être évité en effectuant la N-oxydation de la catharanthine 19 à une température inférieure à 0°C.

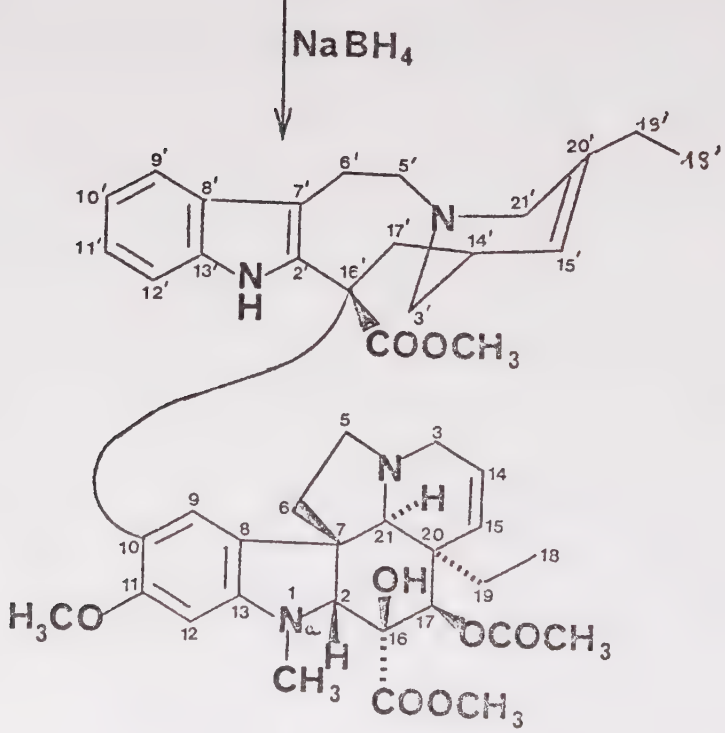


52 61



62a

+ 62b (épi-16' 62a)



63 : 50%

48 (épi-16' 63) : 12%

SCHEMA XV

CHAPITRE V

RÉACTIONS DE COUPLAGE : N_b-OXYDE DE CATHARANTHINE-VINDOLINE [65]

Le N_b-oxyde de catharanthine 52 se fragmente, dans les conditions de la réaction de POLONOVSKI modifiée [$(CF_3CO)_2O$] [52] et conduit en présence de vindoline 14, et après réduction des immoniums formés 62a et 62b, à deux composés principaux de couplage 63 et 48.

L'analyse spectrale de 63 et 48 montre que ces deux "dimères"* proviennent du couplage de la vindoline 14 et de la catharanthine 19. Le schéma XV rend compte de leur formation.

La corrélation chimique de 63 avec la vinblastine 1 et l'identification de 48 à un bis-indole déjà décrit, confirme la configuration de ces deux composés.

1 - CARACTÉRISTIQUES SPECTRALES DE 63 et 48

. Le spectre U.V. de ces deux "dimères" est typique de la sommation des chromophores indolique et dihydroindolique.

. Le spectre de R.M.N. du ^1H (240MHz) de 63 permet d'identifier les signaux suivants :

. deux triplets de trois protons chacun, à 0,81 et 0,96ppm correspondant aux protons C_{18}-H et $C_{18'}$-H.

---

* A l'exemple de nos prédécesseurs et pour plus de simplicité, nous utilisons l'expression "dimère" pour désigner les produits de couplage de type aspidospermane-ibogane analogues à la vinblastine.

Il est probable que le méthyle de la partie vindoline résonne à 0,81ppm. En effet, dans la molécule de vindoline 14 elle-même, ce groupe méthyle est soumis à un blindage particulier dû au noyau aromatique [66].

- cinq singulets de trois protons chacun à 2,07, 2,65, 3,55, 3,70 et 3,74ppm correspondant aux groupes acétyle et N_a-méthyle, aux méthoxycarbonyles de la vindoline 14 et de la catharanthine 19 et au méthoxyle en 11 de la vindoline.
- un doublet de un proton à 5,22ppm avec une constante de couplage de 9,4Hz, correspondant au proton C_{15}-H de la vindoline et un doublet de doublet de un proton (C_{14}-H) à 5,76ppm.
- un singulet de un proton à 5,37ppm correspondant au C_{17}-H.
- la présence de deux singulets à 6,50 et 6,03ppm, correspondant aux protons en para (C_9-H et C_{12}-H) d'un benzène tétrasubstitué permet de situer en C_{10} la jonction entre les deux molécules. D'autre part, l'absence de signal entre 4 et 5ppm écarte la possibilité d'une substitution sur un des carbones situés en α de l'azote N_b de la catharanthine.

. Les spectres de R.M.N. du ^1H du "dimère" 63, de la vinblastine 1 et de la leurosine 4 présentent une grande ressemblance quant aux déplacements chimiques des protons C_{12}-H, C_9-H et C_{18}-H. Par contre, les déplacements chimiques de ces mêmes protons dans le spectre du dimère 48 sont différents [25] (Tableau VI). Cette différence est notée par BYLSMA comme une indication de la configuration en 16' [25].

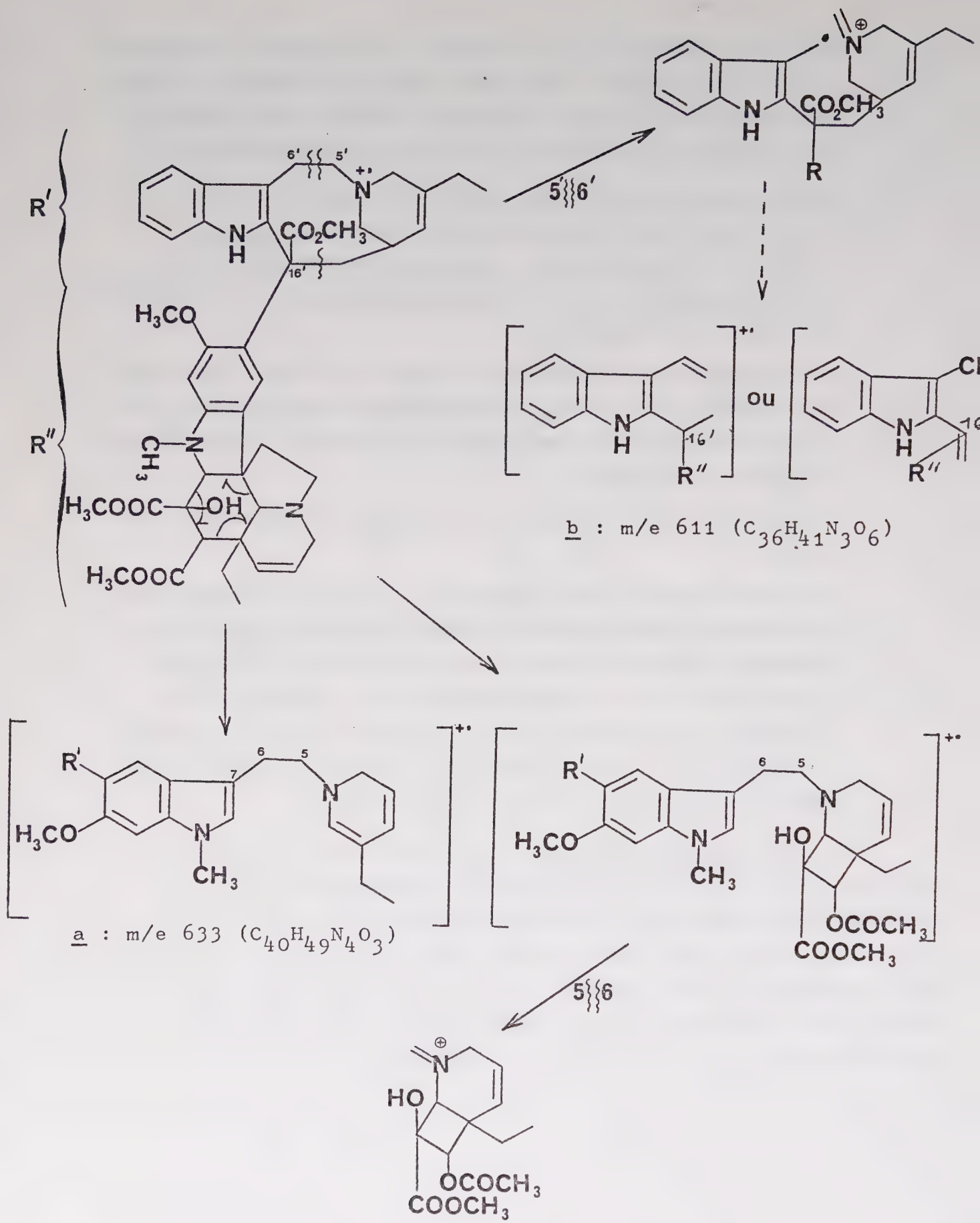

R'
R''
6'
5'
16'
N
H
CO2CH3
H3CO
CH3
H3COOC
OH
5'6'
ou
b : m/e 611 (C36H41N3O6)
a : m/e 633 (C40H49N4O3)
5
6
7
HO
OCOCH3
COOCH3
c : m/e 282 (C14H20NO5)

TABLEAU VII

$\delta CDCl_3$	1	4	63	48
C_{12}-H	6,12	6,11	6,03	5,92
C_9-H	6,62	6,59	6,52	6,85
C_{18}-H	0,89	0,80	0,81	0,61

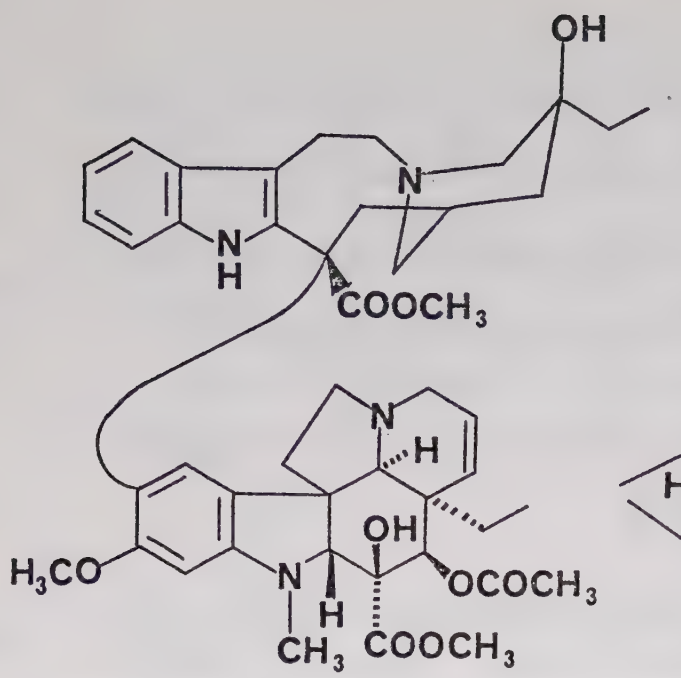
TABLEAU VI

. Le spectre de masse à haute résolution de 63 présente un pic moléculaire $M^{+\bullet}$ à m/e 792,4085 (calc. 792,4098) correspondant à la formule brute $C_{46}H_{56}N_4O_8$. L'étude du spectre permet d'identifier les pics résultant des fragmentations connues de la partie aspidospermane [67] et de la partie ibogane [59] (Tableau VII). Les pics à m/e 633 et 611 sont en faveur d'une jonction entre la partie aromatique de la vindoline et $C_{16'}$.

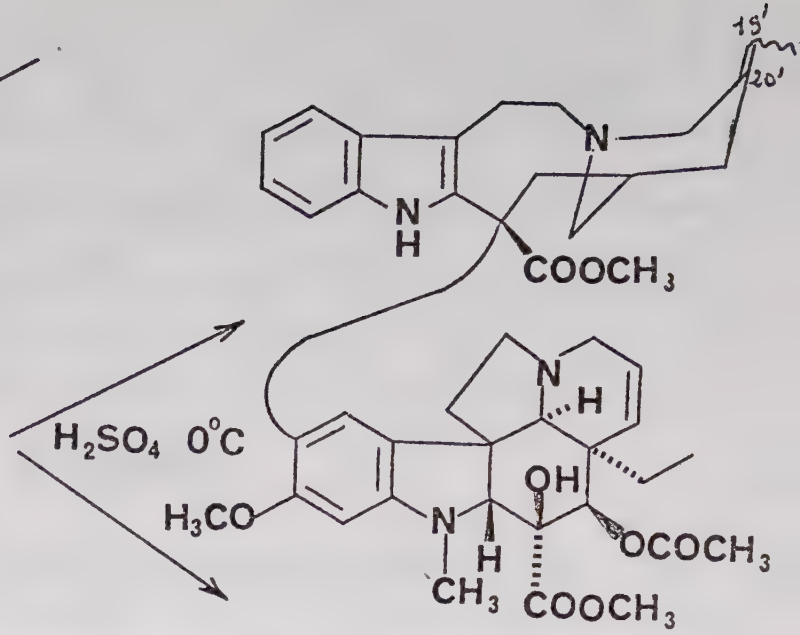
. On peut noter enfin que les courbes de dichroïsme circulaire de 63 et 48 sont totalement différentes. Les courbes obtenues avec la vinblastine 1, la vincristine 2, la leurosine 4, la leurosidine 5 et le composé 63 (anhydrovinblastine) présentent des effets Cotton de même signe (Tableau VIII) [65].

	16'S					16'R
D.C. (EtOH)	1	2	4	5	63	48
λ/nm Δε	254 +10,5	254 +13,1	259 +10,2	260 +12,8	258 +14	258 -13,2
λ/nm Δε						280 + 3,2
λ/nm Δε	302 + 4,8	302 + 7,0	306 + 4,1	305 + 5,7	305 + 6,5	309 + 8,5

TABLEAU VIII

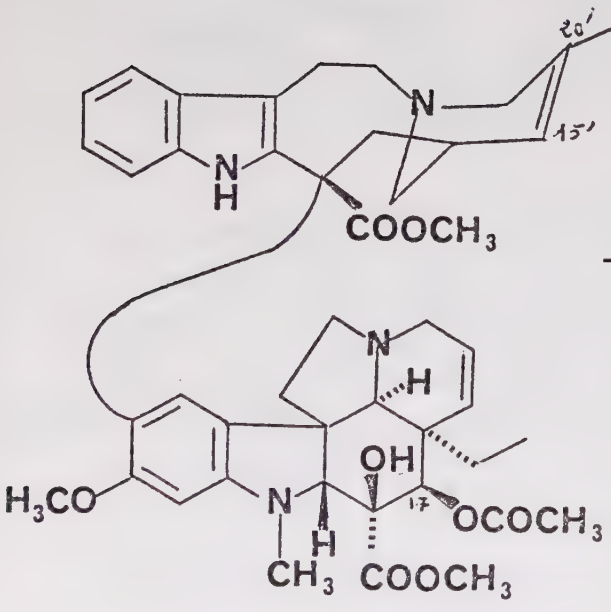


1

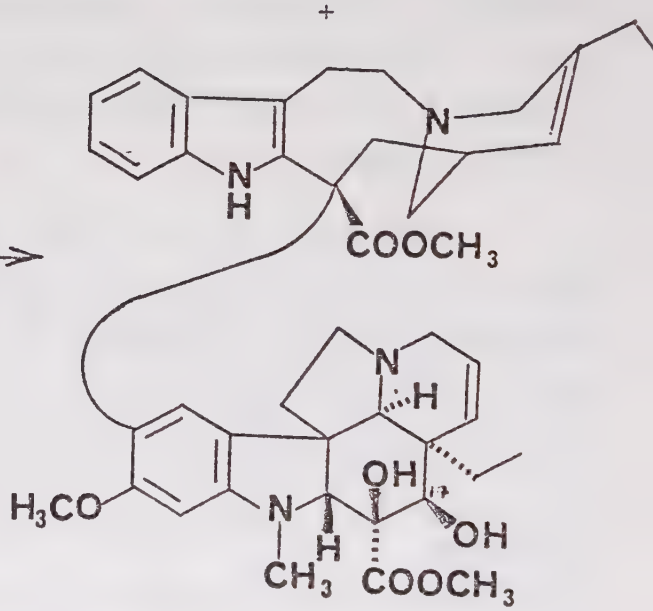


66 + 66a + 66b (19'E et 19'Z)

+



63

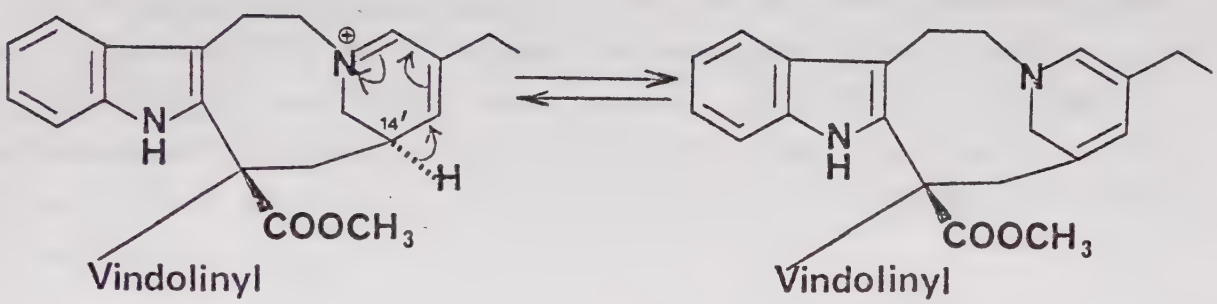


65

SCHEMA XVII

L'allure de ces courbes de dichroïsme est donc caractéristique, entre autre, de la configuration en 16' [68] et permet d'attribuer la configuration 16'S au "dimère" 63 (anhydrovinblastine) et 16'R au "dimère" 48. Cette méthode sera appliquée à d'autres exemples dans les chapitres VI et VII [68b].

Afin de confirmer l'interprétation empirique des courbes de dichroïsme circulaire et d'écarter l'éventualité d'une épimérisation du C_{14}, par suite d'un équilibre ène-immonium 62a ⇌ diénamine 64 (Schéma XVI) une corrélation chimique a été entreprise.



62a 64

SCHEMA XVI

2 - CORRÉLATION ET IDENTIFICATION

a) Déshydratation de la vinblastine 1 et corrélation chimique avec le "dimère" 63

La vinblastine 1, traitée par l'acide sulfurique à 0°C subit une déshydratation $\Delta^{15'(20')}$ et une hydrolyse de la fonction acétyle portée par le carbone 17. Le composé 65 ainsi obtenu s'est révélé identique au produit de désacétylation du "dimère" 63 (Schéma XVII).

On note dans le spectre de R.M.N. du ^1H de 65, la disparition du singulet correspondant au méthyle de la fonction acétoxyle portée par le carbone 17.

Le spectre de masse de ce composé présente un pic moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 750 correspondant à la formule plane 65. D'autre part, on observe un pic à m/e 633 (ion a, Tableau VII) et un pic à m/e 240 correspondant à l'ion c désacétylé (Tableau VII).

Le traitement de la vinblastine par l'acide sulfurique conduit, en outre, à un mélange de deux isomères 66a et 66b correspondant à une déshydratation avec élimination d'un proton en $C_{19'}$. Nous n'avons pas cherché à séparer ces 2 isomères.

Le spectre de R.M.N. du ^1H de ce mélange présente deux quadruplets à 5,38 et 5,18ppm correspondant au proton $C_{19'}$-H de 66a et 66b, ainsi que deux doublets à 1,65 et 1,70ppm correspondant au proton $C_{18'}$-H de ces deux isomères. L'attribution de ces signaux a été déterminée après expériences de découplage.

b) Identification du "dimère" 48

Le traitement de la méthoxycarbonyl-16S cleavamine 22 par le N-chlorobenzotriazole ou par l'hypochlorite de tertiobutyle [22a,40], conduit quantitativement à la chloroindolénine 47. La vindoline 14 et le composé 47, portés à reflux dans une solution d'acide chlorhydrique méthanolique, conduisent à la formation du composé 48 (Tableau V) identique à celui obtenu par réaction de POLONOVSKI.

3 - RÉACTIONS SECONDAIRES

La réaction de couplage du N_b-oxyde de catharanthine 52 et de la vindoline 14 conduit, en plus des deux "dimères" 63 et 48, à un produit minoritaire 68 (4%), de masse 790 (M-2 par

Expérience N°	52	14	$(CF_3CO)_2O$	CH_2Cl_2	63	48	68	69
1[a]								
mmole	$0,20.10^{-3}$	$0,21.10^{-3}$	$5,6.10^{-3}$					69a : 31%
c(mole/l)	$3,44.10^{-2}$	$3,6.10^{-2}$	0,96	5,8ml	10%	20%	1,5%	69b : 11%
2[a]								
mmole	$1,5.10^{-3}$	$1,58.10^{-3}$	$4,3.10^{-3}$					69a : 54%
c(mole/l)	$3,33.10^{-2}$	$3,5.10^{-2}$	0,96	45ml	5,8%	8,5%		69b : 13%
3[a]								
mmole	$0,20.10^{-3}$	$0,21.10^{-3}$	$5,6.10^{-4}$					
c(mole/l)	$3,44.10^{-2}$	$3,6.10^{-2}$	0,096	5,8ml	15,8%	28%		-
4[a]								
mmole	$0,20.10^{-3}$	$0,21.10^{-3}$	$5,6.10^{-4}$					
c(mole/l)	$3,44.10^{-1}$	$3,6.10^{-1}$	0,96	0,58ml	40%	10%	2,5%	-
5[b]								
mmole	$0,28.10^{-3}$	$0,30.10^{-3}$	8.10^{-4}					
c(mole/l)	$3,44.10^{-1}$	$3,56.10^{-1}$	0,96	0,85ml	50%	12%	4%	-

a : 0°C

b : -78°C

TABLEAU VIII

rapport aux "composés" bis-indoliques précédents), et à deux trifluoroalcools 69 épimères. Les proportions de ces composés varient avec les conditions opératoires (Tableau VIII).

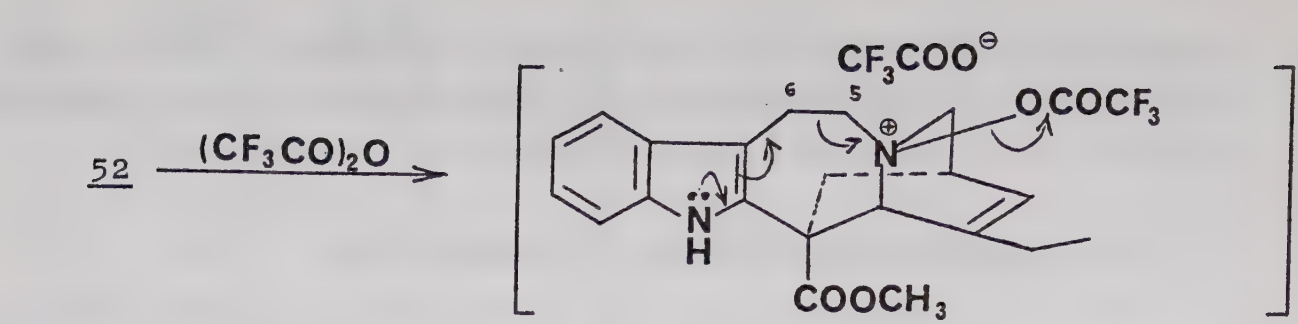
a) Fragmentation 5', 6' : "Dimère" 68

La coloration violette de ce composé au réactif cérique [69] est caractéristique. La structure plane 68 (Schéma XVIII) a été attribuée à ce composé en accord avec les données spectrales :

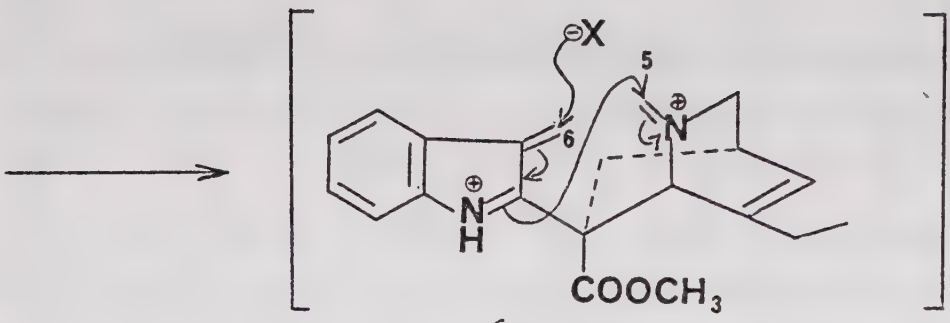
- Sur le spectre de R.M.N. du ^1H, on distingue :
- deux triplets bien résolus à 1,03 et 0,0 ppm correspondant au méthyle ($C_{18}H$ et $C_{18'}H$) ;
- cinq singulets à 2,04 (3H, acétyle), 2,67 (3H, N_a-méthyle), 3,45 (3H), 3,71 (3H) et 3,80ppm (3H). Ces trois derniers signaux correspondent aux deux méthoxycarbonyles en $C_{16'}$ et en C_{16} et au méthoxyle en C_{11}.
- un système AB à 5,05 et 3,93ppm (J=12Hz) attribué aux deux protons en $C_{5'}$;
- un doublet à 5,10ppm ($J_{14,15}$=9,5Hz) et un doublet de doublet à 5,70ppm ($J_{14,15}$=9,5Hz et $J_{3,14}\simeq$3Hz) correspondant respectivement aux deux protons éthyléniques C_{15}-H et C_{14}-H de la vindoline.
- deux singulets à 6,40 (1H, C_9-H) et 5,97 (1H, C_{12}-H), ce qui permet de fixer en position 10 le point d'attache de l'élément ibogane.

D'autre part, le spectre de R.M.N. confirme l'absence d'un proton N_a-H.

. Le spectre de masse à haute résolution présente un pic moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 790,3956 (calc. 790,3941) correspondant à la formule brute $C_{46}H_{54}N_4O_8$. L'étude des fragmentations du "dimère" 68 avec analyse des pics à haute résolution permet d'identifier, à côté des pics résultant des fragmentations connues de la vindoline 14 [67], plusieurs ions caractéristi-

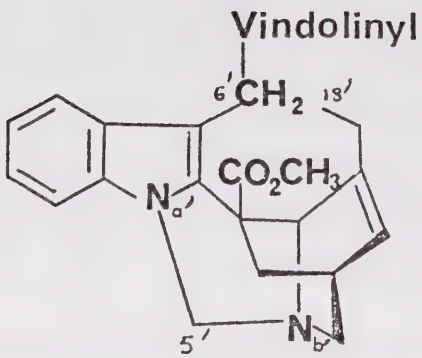


61



67

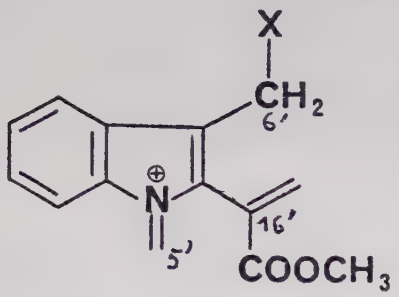
$X^{\ominus}$ = vindoline 14



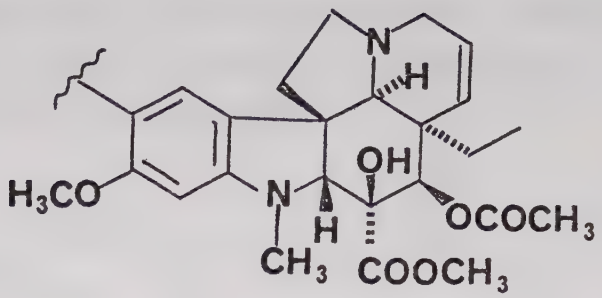
68

SCHEMA XVIII

ques de type a, dans lequel X représente la vindoline 14 (a_1) ou certains de ses fragments (par exemple a_2) :

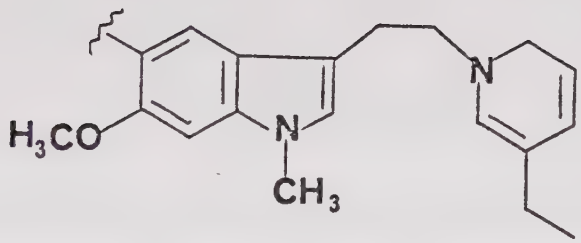


a



a_1

$C_{39}H_{44}N_3O_8$
calc. : 682,3128
tr. : 682,3106



a_2

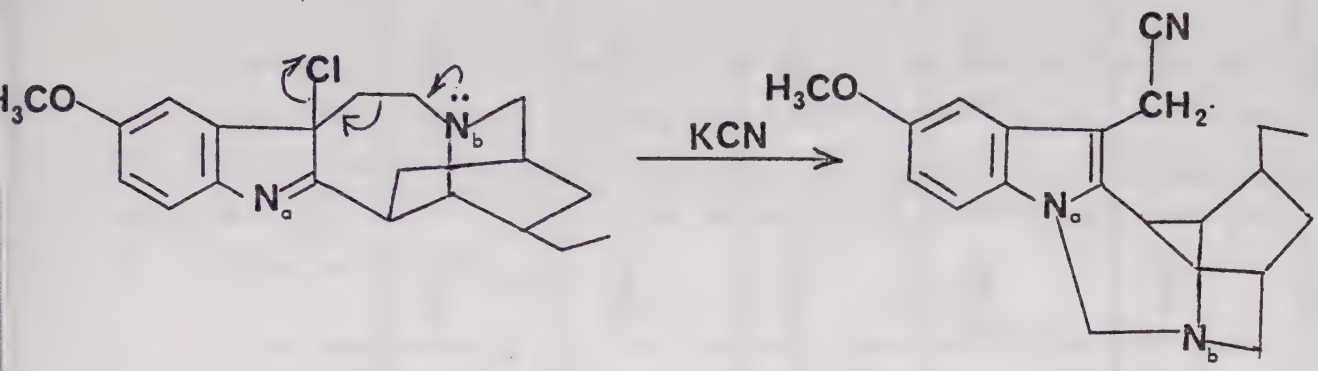
$C_{33}H_{36}N_3O_3$
calc. 522,2756
tr. : 522,2741

L'analyse structurale permet d'attribuer la structure 68 à ce composé de couplage formé à partir du N_b-oxyde de catharanthine 52 et de la vindoline 14, selon le schéma XVIII.

Le N_b-oxyde se fragmente par rupture de la liaison C_5-C_6 pour conduire à l'immonium 67. L'attaque du C_6 de cet intermédiaire 67 par un groupement nucléophile (ici la vindoline) conduit à la formation du "dimère" 68.

Cette fragmentation minoritaire dans les conditions expérimentales employées, devient, par contre, prépondérante

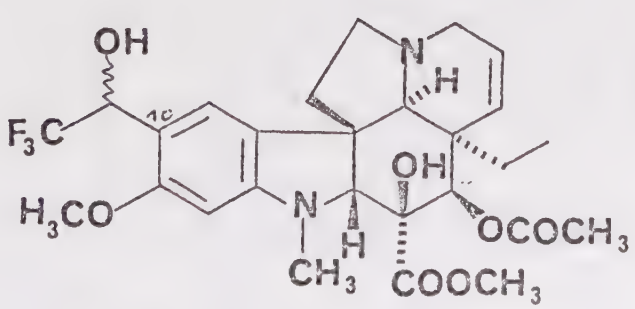
lorsque l'on augmente la nucléophilie de l'ion $X^{\ominus}$ ($CH_3CO_2^{\ominus}$, $OH^{\ominus}$) [70]. Un type de fragmentation analogue a déjà été observé dans le cas de dérivés du N_b-oxyde de N,N-diméthyl tryptamine [71]. Bien que procédant par un mécanisme différent, cette réaction est à rapprocher du réarrangement observé par G. BÜCHI [42a], en traitant par le cyanure de potassium la chloroindolénine de l'ibogaïne (Schéma XIX) :



SCHEMA XIX

b) (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 vindoline 69

Dans certaines conditions expérimentales (Tableau VIII), ces réactions de couplage sont accompagnées d'une réaction parasite due à la nucléophilie de la position 10 de l'alcaloïde de type aspidospermane (par exemple la vindoline 14), vis-à-vis de l'ion trifluoroacétylium. Après réduction par le borohydrure de sodium, deux alcools épimères 69a et 69b sont isolés.



69a et 69b

Expérience N°	52	14	$(CF_3CO)_2O$	CH_2Cl_2	63	48	68	69
1[a]								
mmole	$0,20.10^{-3}$	$0,21.10^{-3}$	$5,6.10^{-3}$					69a : 31%
c(mole/l)	$3,44.10^{-2}$	$3,6.10^{-2}$	0,96	5,8ml	10%	20%	1,5%	69b : 11%
2[a]								
mmole	$1,5.10^{-3}$	$1,58.10^{-3}$	$4,3.10^{-3}$					69a : 54%
c(mole/l)	$3,33.10^{-2}$	$3,5.10^{-2}$	0,96	45ml	5,8%	8,5%		69b : 13%
3[a]								
mmole	$0,20.10^{-3}$	$0,21.10^{-3}$	$5,6.10^{-4}$					
c(mole/l)	$3,44.10^{-2}$	$3,6.10^{-2}$	0,096	5,8ml	15,8%	28%		-
4[a]								
mmole	$0,20.10^{-3}$	$0,21.10^{-3}$	$5,6.10^{-4}$					
c(mole/l)	$3,44.10^{-1}$	$3,6.10^{-1}$	0,96	0,58ml	40%	10%	2,5%	-
5[b]								
mmole	$0,28.10^{-3}$	$0,30.10^{-3}$	8.10^{-4}					
c(mole/l)	$3,44.10^{-1}$	$3,56.10^{-1}$	0,96	0,85ml	50%	12%	4%	-

a : 0°C

b : -78°C

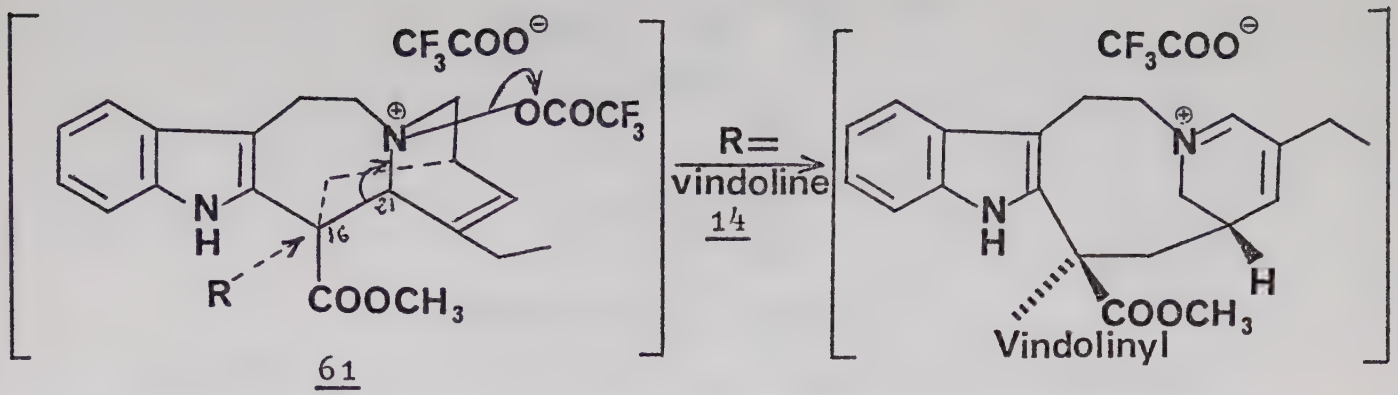
TABLEAU VIII

Le spectre U.V. de ces deux composés présente un chromophore dihydroindolique. On retrouve dans le spectre de masse, les pics résultant des fragmentations de la vindoline [67] substituée en C_{10} par un groupement "trifluoroéthanol".

4 - INFLUENCE DES CONDITIONS OPÉRATOIRES

La réaction de couplage du N_b-oxyde de catharanthine 52 et de la vindoline 14, dans les conditions de la réaction de POLONOVSKI modifiée, conduit principalement à l'anhydrovinblastine 63 (16'S), et à son épimère 48 (16'R) par rupture de la liaison C_{16}-C_{21}.

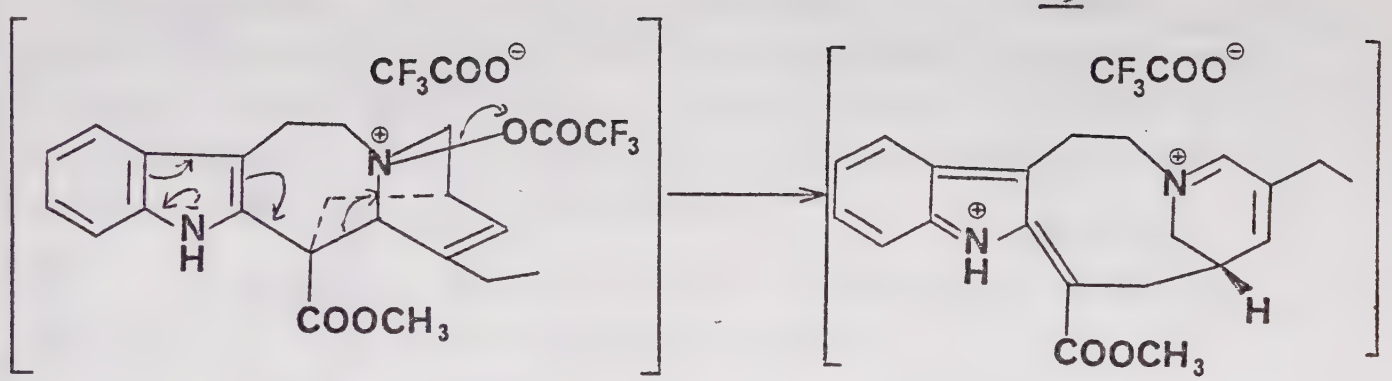
Les rendements et les proportions relatives de ces "dimères" varient avec les concentrations des réactifs (Tableau VIII). Ceci, joint à l'examen des modèles moléculaires, laisse supposer que l'anhydrovinblastine 63 (configuration naturelle) serait le résultat d'une réaction concertée (attaque de la vindoline au niveau du carbone C_{16}-C_{21}) (Schéma XX). Par contre, le "dimère" 48 (configuration non naturelle) résulterait d'une réaction par étapes (Schéma XX). Toutefois, des études plus approfondies sont en cours, dans notre laboratoire, afin de vérifier ou d'infirmer ces hypothèses.



61 62a

NaBH4

63

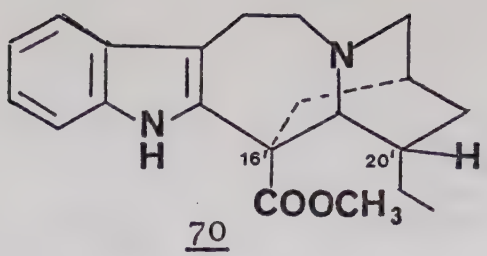


61

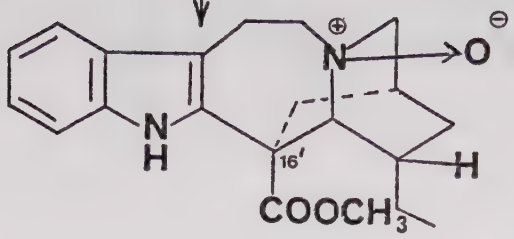
vindoline 14
NaBH4

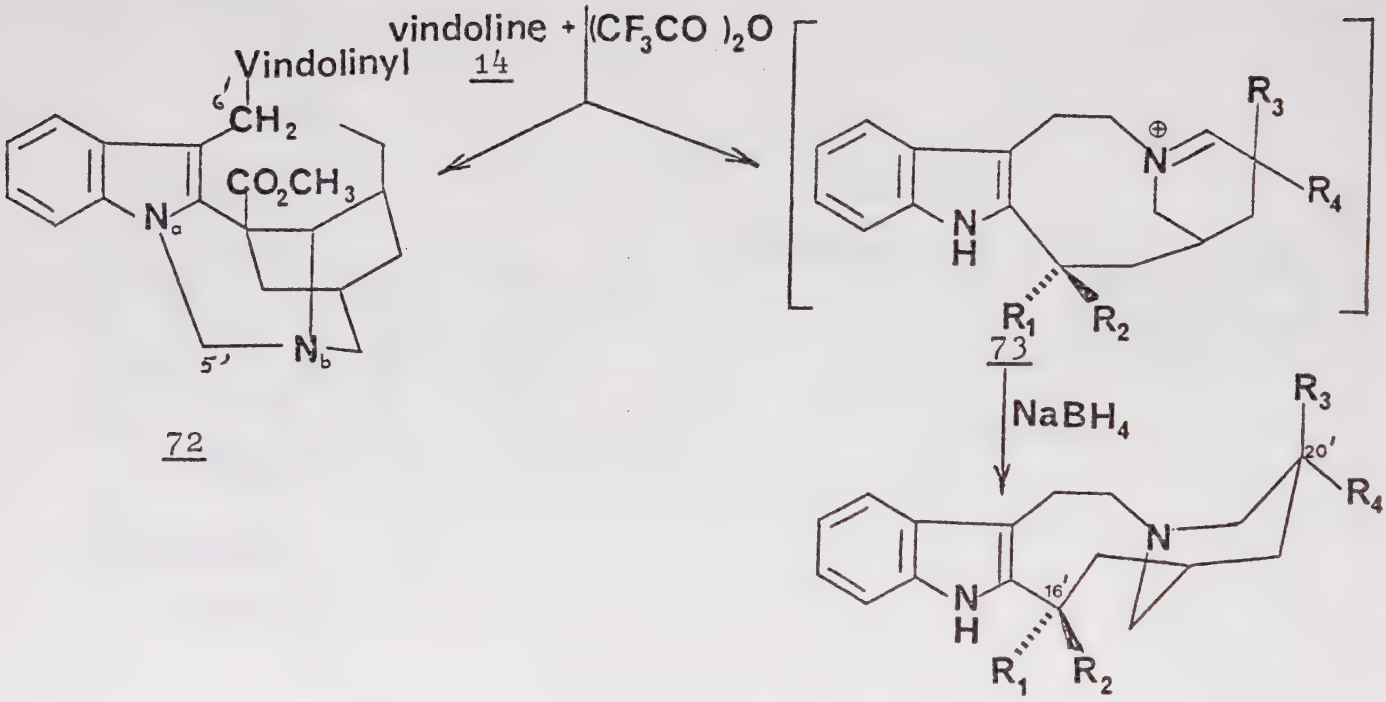
48

SCHEMA XX



70





74a : 20' désoxyvinblastine (16'S,20'S)

R_1=vindolinyl, R_2=CO_2CH_3, R_3=CH_2-CH_3, R_4=H

36 : épi-16' 74a (16'R,20'S)

R_1=CO_2CH_3, R_2=vindolinyl, R_3=CH_2-CH_3, R_4=H

74b : épi-20' 36 (16'R,20'R)

R_1=CO_2CH_3, R_2=vindolinyl, R_3=H, R_4=CH_2-CH_3

SCHEMA XXI

CHAPITRE VI

RÉACTION DE COUPLAGE : N_b-OXYDE DE DIHYDRO-15,20S CATHARANTHINE ET VINDOLINE

La dihydro-15,20S catharanthine 70 est obtenue par hydrogénation catalytique de la catharanthine 19 [59]. Le N_b-oxyde 71 est ensuite facilement préparé par oxydation de 70, à l'aide de l'acide p-nitroperbenzoïque. La réaction de couplage du N_b-oxyde 71 et de la vindoline 14, dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment, conduit, en plus du dimère 72 [$M^{+\cdot}$ à m/e 792,4075 (calc. 792,4098, $C_{46}H_{56}N_4O_8$)], à trois produits de couplage de même formule plane : 74a, 36, 74b (Schéma XXI).

La structure de ces composés a été établie de manière analogue à celle des "dimères" précédents.

1 - ANALYSE SPECTRALE DES COMPOSÉS, 74a, 36, 74b

. Le spectre U.V. de ces trois composés est caractéristique de la superposition des chromophores indolique et dihydroindolique.

. Le spectre I.R. est peu caractéristique et présente les mêmes bandes d'absorption que les "dimères" 63 et 48.

. L'analyse en spectrométrie de masse à haute résolution effectuée sur l'un des composés (74a), confirme le pic moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 794,4234 (calc. 794,4254, $C_{46}H_{58}N_4O_8$) correspondant aux formules planes indiquées dans le schéma XXI. Les prin-

cipales fragmentations en spectrométrie de masse de ces composés sont analogues à celle de l'anhydrovinblastine 63 (Tableau VII, p. 39). Les fragments contenant l'unité ibogane sont supérieurs de deux unités de masse au fragment correspondant du composé 63. On note cependant, dans les trois spectres, la présence d'un pic M-2 que nous n'avons pu interpréter.

. L'analyse du spectre de R.M.N. du ^1H permet de situer en position 10 de la vindoline, le point d'attache de l'élément ibogane. En effet, on note la présence de deux singulets qui peuvent être attribués aux protons C_{12}-H et C_9-H.

2 - DÉTERMINATION DE LA CONFIGURATION EN 16'

Les courbes de dichroïsme circulaire des alcaloïdes 74a, 36, 74b, par analogie avec celle de l'anhydrovinblastine 63, d'une part, et, d'autre part, avec celle de l'épi-16' anhydrovinblastine 48, permettent d'attribuer la configuration 16'S au composé 74a et la configuration 16'R aux composés 36 et 74b (Tableau IX).

D.C. (EtOH)	63 (16'S)	48 (16'R)	74a (16'S)	36 (16'R)	74b (16'R)
λ/nm	258	258	255	260	259
Δε	+14	-13,2	+12,5	-13,8	-11,8
λ/nm		280		282	280
Δε		+3,0		+5,0	+3,2
λ/nm	305	309	302	307	310
Δε	+6,5	+8,5	+5,0	+8,2	+5,9

TABLEAU IX

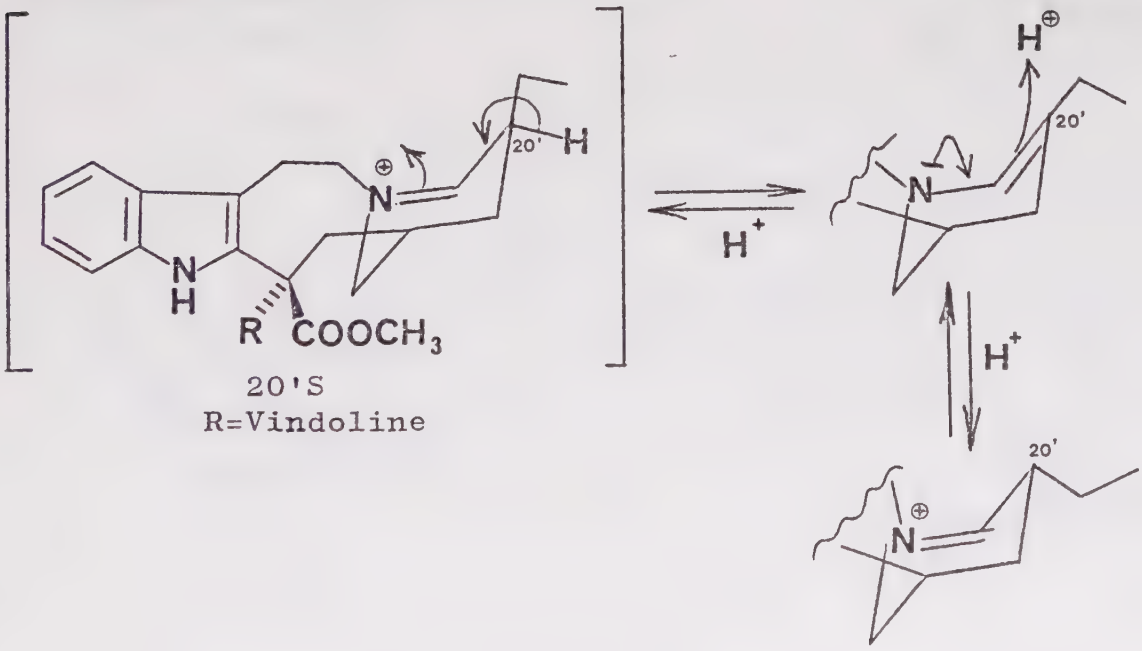
a) Composés de configuration 16'R : 36 et 74b

. Hémisynthèse à partir de la chloroindolénine de la méthoxycarbonyl-16S dihydro-15,20S cleavamine 39

La méthoxycarbonyl-16S dihydro-15,20S cleavamine [37,59], traitée par l'hypochlorite de tertiobutyle ou par le N-chlorobenzotriazole, conduit à la chloroindolénine correspondante 39 (p. 17) [43]. La réaction de couplage de cette dernière et de la vindoline 14 donne un produit de couplage 36 ("désoxy VLBC") (Tableau V), identique à celui obtenu par la réaction de POLONOVSKI. Ceci fixe la configuration des composés 36 (16'R,20'S) et 74b (16'R,20'R), épimères au niveau du $C_{20'}$.

. Epimérisation en $C_{20'}$

L'épimérisation du $C_{20'}$ dans le cas des composés 36 et 74b peut s'expliquer par un équilibre immonium 73 ⇌ énamine 75. En effet, la reprotonation de cette dernière peut conduire, après réduction, aux isomères 20'S (36) et 20'R (74b), selon le schéma XXII.



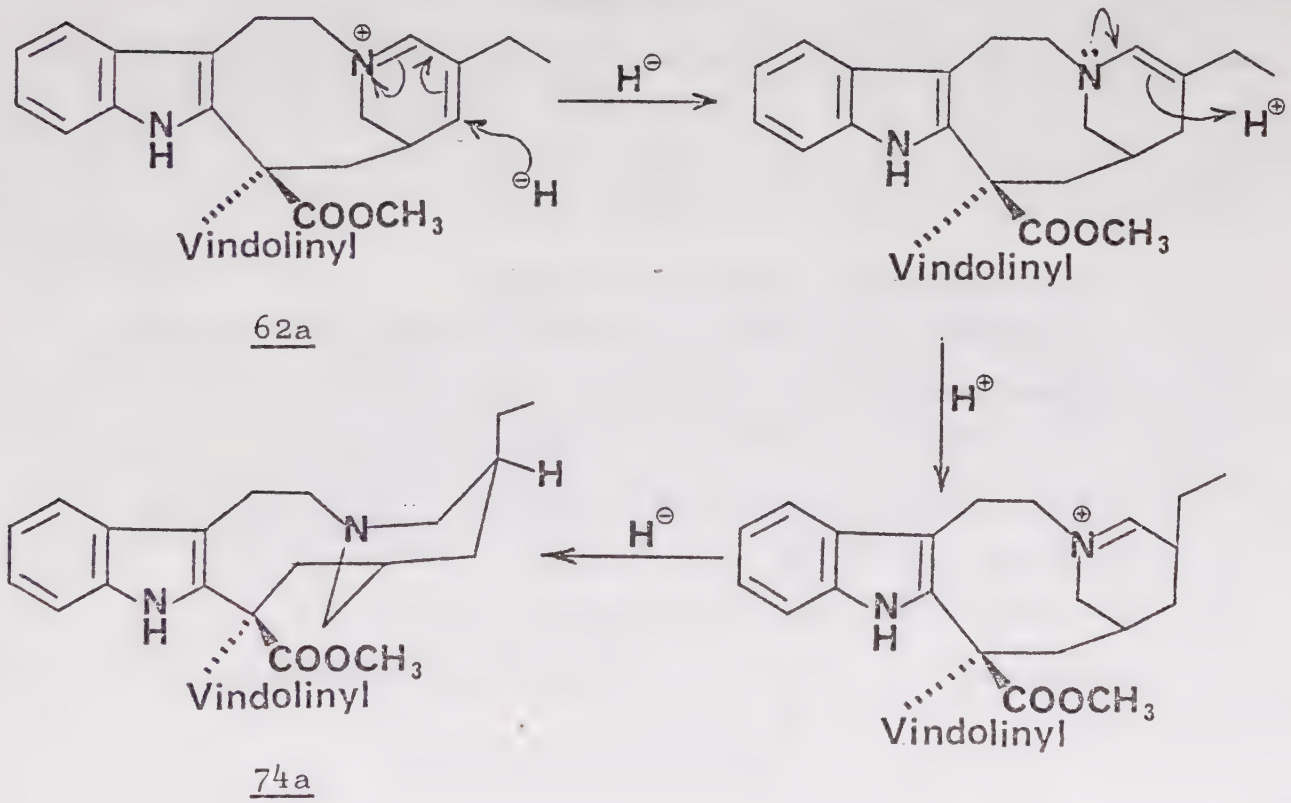
SCHEMA XXII

b) Produit de configuration 16'S : 74a

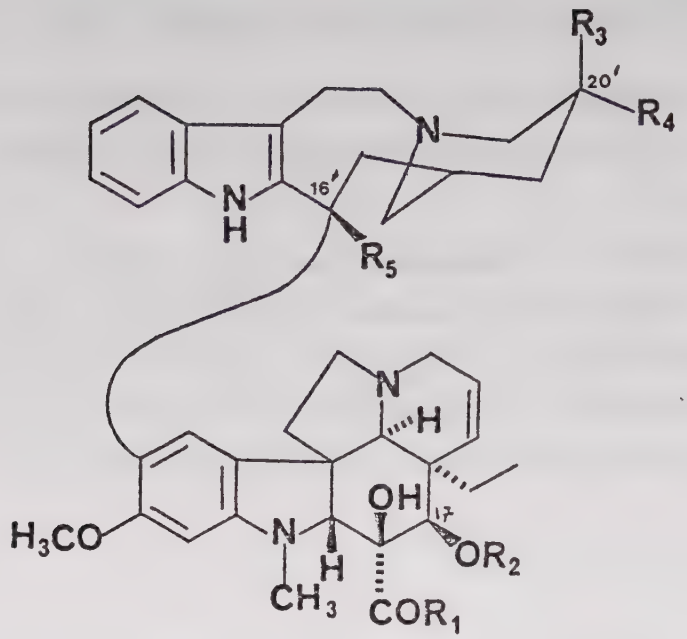
• Hydrogénation de l'anhydrovinblastine 63 et réduction par N_aBH_3CN de l'immonium conjugué 62a

Par une hydrogénation régio et stéréospécifique, l'anhydro vinblastine 63 conduit au composé 74a (dihydro-15',20'S).

D'autre part, le dièmmonium 62a (cf. p. 37), traité par le cyanoborohydrure de sodium en milieu acide, conduit également au "dimère" 74a, sans doute par une réduction 1,4 du système dihydropyridine suivie de la reprotonation de l'énamine intermédiaire obtenue et d'une nouvelle réduction (Schéma XXIII).



SCHEMA XXIII



. Isoleurosine 76 ("désoxy VLB A") :

$R_1=OCH_3$; $R_2=COCH_3$; $R_3=H$; $R_4=C_2H_5$; $R_5=CO_2CH_3$.

. "désoxyvinblastine B" 76' ("désoxy VLB B") :

$R_1=OCH_3$; $R_2=COCH_3$; $R_3=C_2H_5$; $R_4=H$; $R_5=CO_2CH_3$.

. hydrazide de desméthoxycarbonyl-16' désacétyl-17 "désoxy VLB A" 77 :

$R_1=NH-NH_2$; $R_2=R_3=R_5=H$; $R_4=C_2H_5$.

. hydrazide de desméthoxycarbonyl-16' désacétyl-17 "désoxy VLB B" 78 :

$R_1=NH-NH_2$; $R_2=R_4=R_5=H$; $R_3=C_2H_5$.

· Identification de la "désoxyvinblastine B" (désoxy VLB B")

Le composé 74a (16'S) n'a pu être identifié directement à l'isoleurosine (16'S,20'R) 76 ou à la désoxyvinblastine B (16'S,20'S) 76' [14a]. En effet, les caractéristiques spectrales de ces deux composés sont très voisines. Par contre, les pouvoirs rotatoires des hydrazides 77 et 78, dérivés des composés 76 et 76' permettent de les distinguer avec certitude. Le "dimère" 74a, transformé en hydrazide correspondant, possède un pouvoir rotatoire très voisin de celui de l'hydrazide 78, ce qui permet de lui attribuer la configuration 20'S.

Le spectre de masse des hydrazides 77 et 78 présente un pic moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 694. On note, dans ces spectres, l'absence de pics à m/e=M+14 observé dans les spectres de masse de 74a, 36 et 74b et correspondant à des réactions de transméthylation.

Contrairement à ce qu'ont rapporté KUTNEY et coll. [72], le composé de configuration 16'S,20'R (isoleurosine 76) que l'on peut en principe attendre de cette réaction n'a pu être isolé jusqu'à présent lors de nos expériences. Ce point particulier fera l'objet de travaux ultérieurs.

		52 + 14	71 + 14	80* + 14	81* + 14	52 + 85	52 + 86	52 + 87	52 + 88
Fragmentation C_{16}-C_{21}	Configuration naturelle	63 : 50%	74a : 9,7%	82 : 20%	83 : 11,5%		91 : 12%	92a : 19%	
	Configuration non naturelle	48 : 12%	36 : 19% 74b : 4,4%			89 : 18%		92b : 3%	
Fragmentation C_5-C_6		68 : 4%	72 : 9%		84 : 17%			93 : 6%	
Autres produits		14 : 34%	14 : 41%	14 : 43% 69a : 3%	14 : 66%	85 : 81% 90 : 9,7%	86 : 51%	94a : 27% 94b : 21%	88 : 94% 90 : 4,7% 95 : 14%

* sous forme de N_b-oxyde

TABLEAU X (voir formule p. 53)

CHAPITRE VII

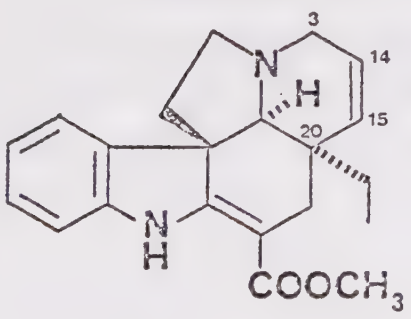
APPLICATIONS DE LA RÉACTION DE COUPLAGE

L'utilisation d'une fragmentation de POLONOVSKI pour l'hémisynthèse d'alcaloïdes du groupe de la vinblastine 1, permet d'accéder à des produits ayant la configuration "naturelle" en 16', à partir d'alcaloïdes de type aspidospermane et ibogane.

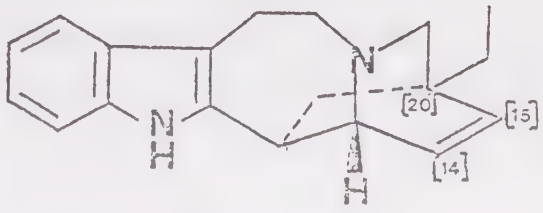
C'est ainsi qu'en faisant varier les éléments de type ibogane et de type aspidospermane, de nouveaux composés de couplage ont été préparés afin de permettre de dégager éventuellement les relations existant entre ces structures et les activités biologiques. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau X.

1 - RÉACTION DE COUPLAGE DE N_b-OXYDES D'ANALOGUES STRUCTURAUX DE LA CATHARANTHINE AVEC LA VINDOLINE

L'allocatharanthine 80 et la dihydro-14,15 allocatharanthine 81 sont deux des produits obtenus par chauffage de la tabersonine 79 dans l'acide acétique [73].

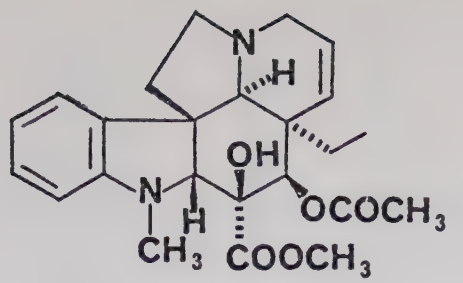


79

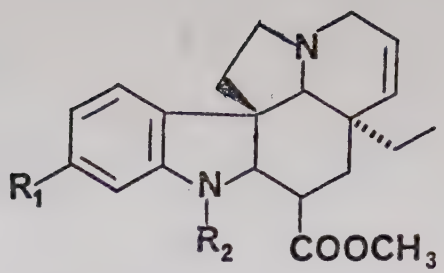


80

81 : dihydro-[14],[15]



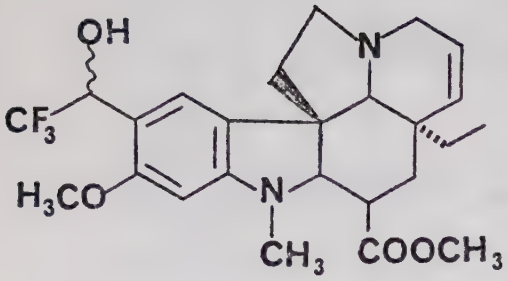
85



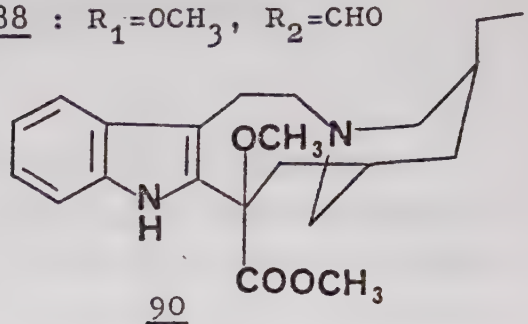
86 : R_1=H, R_2=CH_3

87 : R_1=OCH_3, R_2=CH_3

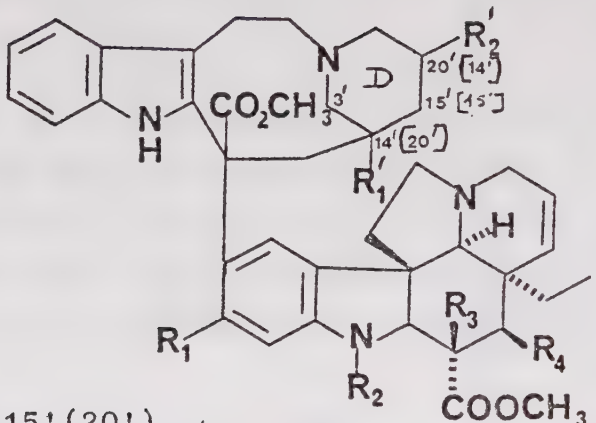
88 : R_1=OCH_3, R_2=CHO



94



90



63 : 16'S($\Delta^{15'(20')}$) {R_1=OCH_3, R_2=CH_3, R_3=OH,
48 : 16'R($\Delta^{15'(20')}$) {R_4=$OCOCH_3$, R'$_1$=H, R'$_2$=CH_2-CH_3

74a: 16'S,20'S {R_1=OCH_3, R_2=CH_3,
36 : 16'R,20'S {R_3=OH, R_4=$OCOCH_3$
74b: 16'R,20'R {R'$_1$=H, R'$_2$=CH_2-CH_3

82 : 16'S($\Delta^{[14'][15']}$) {R_1=OCH_3, R_2=CH_3, R_3=OH,
83 : 16'S {R_4=$OCOCH_3$, R'$_1$=CH_2-CH_3, R'$_2$=H

89 : 16'R($\Delta^{15'(20')}$) {R_1=R'$_1$=H, R_2=CH_3, R_3=OH
{R_4=$OCOCH_3$, R'$_2$=CH_2-CH_3

91 : 16'S($\Delta^{15'(20')}$) {R_1=H, R_2=CH_3, R_3=R_4=R'$_1$=H
{R'$_2$=CH_2-CH_3

92a: 16'S($\Delta^{15'(20')}$) {R_1=OCH_3, R_2=CH_3, R_3=R_4=R'$_1$=H
92b: 16'R($\Delta^{15'(20')}$) {R'$_2$=CH_2-CH_3

* La numérotation des carbones du cycle D de l'allocatharanthine et de la dihydro-[14],[15] allocatharanthine est indiquée entre crochets.

La séparation de ces composés (laborieuse, par les techniques classiques : chromatographie sur colonne sous pression normale et chromatographie sur plaque préparative), a été extrêmement facilitée par l'emploi de la chromatographie sous pression (colonne de silice, solvant : cyclohexane-acétone 4-1, P=8bars). Cette technique permet, également , d'améliorer les rendements (allocatharanthine : 20%, dihydroallocatharanthine : 20%).

L'oxydation de l'allocatharanthine 80 par l'acide p.nitroperbenzoïque conduit au N_b-oxyde d'allocatharanthine qui se réarrange en isoxazolidine dès 40°C (voir chapitre IV : réarrangement du N_b-oxyde de catharanthine 52).

La réaction de couplage du N_b-oxyde d'allocatharanthine avec la vindoline, d'une part, et du N_b-oxyde de dihydro-[14], [15] allocatharanthine avec la vindoline, d'autre part, conduisent respectivement aux "dimères" 82 (16'S) et 83 (16'S).

. Dans le spectre de masse de ces deux composés, on retrouve les principaux pics correspondant aux fragmentations de la vindoline substituée ou non en C_{10}.

. Dans le spectre de R.M.N. du ^1H du "dimère" 82, on note la présence des 4 protons éthyléniques (C_{14}-H, C_{15}-H et $C_{14'}$-H, $C_{15'}$-H). D'autre part, on peut remarquer que les déplacements chimiques des protons C_9-H et C_{12}-H, à 6,90 et 6,02ppm (dimère 82), à 6,84 et 6,04ppm (dimère 83) ne sont pas caractéristiques, dans le cas de ces composés, de la configuration en 16'S.

La réaction de couplage du N_b-oxyde de dihydro-14,15 allocatharanthine et de la vindoline 14, conduit également au dimère 84 qui présente une couleur violette caractéristique au réactif cérique. La formation de ce dernier composé, de masse moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 792, procède par un mécanisme faisant intervenir la fragmentation de la liaison C_5-C_6 (décrite p.42).

L'examen du tableau X montre que les alcaloïdes comportant une double liaison dans la partie isoquinuclidine (cas de la catharanthine 19 et de l'allocatharanthine 80) conduisent à des produits de couplage avec des meilleurs rendements que leurs homologues saturés (cas de la dihydro-15, 20S catharanthine 70 et de la dihydro-14,15 allocatharanthine 81). Il semble donc que la présence d'une double liaison en position allylique par rapport à la liaison C_{16}-C_{21}, rende celle-ci plus labile et favorise ainsi la fragmentation.

2 - RÉACTION DE COUPLAGE DU N_b-OXYDE DE CATHARANTHINE AVEC DES DÉRIVÉS DE TYPE ASPIDOSPERMANE

Le N_b-oxyde de catharanthine 52 a été couplé avec divers composés de type aspidospermane : la vindorosine 85 [74], la N_a-méthyl dihydro-2,16 tabersonine 86 [75], la N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 87 et la N_a-formyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 88.

Dans le cas de la vindorosine 85, la réaction de couplage conduit à 18% d'un "dimère" 89 de configuration 16'R [DC : 257nm ($\Delta\varepsilon$=-13,0) ; 287nm ($\Delta\varepsilon$=+7,1) ; 303nm ($\Delta\varepsilon$=+8,4)]. En plus de ce composé bis-indolique de masse moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 762, on isole du milieu réactionnel, le composé 90 (spectre U.V. caractéristique d'un chromophore indolique), dont la structure a été déterminée par le spectre de masse ($M^{+\cdot}$ à m/e 368) et par le spectre de R.M.N. du ^1H. Dans ce dernier, la présence d'un singulet de trois protons à 3,20ppm, suggère la présence d'un méthoxyle en C_{16}. La formation de la méthoxycarbonyl-16 méthoxy-16 cleavamine 90 procèderait par un mécanisme analogue à celui des réactions de couplage faisant intervenir une fragmentation C_{16}-C_{21}, avec attaque nucléophile du méthanol. Ce type de composé a déjà été isolé par KUTNEY et coll. [43a].

Le traitement de la chloroindolénine de la méthoxycarbonyl-16S dihydro-15,20S cleavamine 39 par le méthanol chlorhydrique à 0°C conduit en effet à la méthoxycarbonyl-16 méthoxy-16 dihydro-15,20S cleavamine [43a].

Les résultats, très différents, obtenus, d'une part avec la vindoline 14 et la vindorosine 85 et, d'autre part, avec la N_a-méthyl dihydro-2,16 tabersonine 86 et la N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 87, mettent en évidence la grande réactivité de ces deux derniers composés vis-à-vis de réactifs électrophiles. On peut, en effet, remarquer que le composé 87, même à -78°C, conduit après réduction à la formation d'une quantité importante de trifluoroalcools 94. La formation du "dimère" 91 (16'S) dans le cas de la N_a-méthyl dihydro-2,16 tabersonine 86 et du dimère 89 (16'R) dans le cas de la vindorosine 85 peut également s'interpréter en terme de réactivité : la moindre réactivité de la vindorosine 85 favorisant la formation d'un dimère de configuration 16'R par une réaction non concertée. Si la présence d'un méthoxyle en position 11 n'est pas essentielle pour que la réaction conduise à des produits de couplage, la présence d'un N_a basique semble indispensable. En effet, la N_a-formyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 88 ne conduit à aucun produit de couplage. Cependant, la méthoxycarbonyl-16 méthoxy-16 cleavamine 90 est isolée du milieu réactionnel, ainsi qu'un composé 95 de masse moléculaire $M^{+\cdot}$ à m/e 336. La structure de ce dernier composé n'est pas encore complètement élucidée.

La découverte de cette nouvelle méthode de couplage, qui a amené un renouveau dans l'hémisynthèse des alcaloïdes de type vinblastine a d'ores et déjà été largement utilisée, tant dans notre laboratoire qu'à l'étranger et a permis de préparer la la leurosidine 5 [79], la leurosine 4 [80] et la vinblastine 1 [81].

		λ_{nm}	$\Delta\varepsilon$	λ_{nm}	$\Delta\varepsilon$	λ_{nm}	$\Delta\varepsilon$
1	16'S	254	+10,5			302	+4,8
63	16'S	258	+14			305	+6,5
48	16'R	258	-13,2	280	+3,0	309	+8,5
74a	16'S,20'S	255	+12,5			302	+5,0
36	16'R,20'S	260	-13,8	282	+5,0	307	+8,2
74b	16'R,20'R	259	-11,8	280	+3,2	310	+5,9
82	16'S	258	+7,9			302	+0,18
83	16'S	259	+14,6			305	+7,3
89	16'R	257	-13,0	285	+7,1	303	+8,4
91	16'S	264	+12,8			304	+5,8
92a	16'S	263	+13,4			305	+5,8
92b	16'R	263	-9,0	287	+3,6	310	+6,5

TABLEAU XI

3 - DICHROISME CIRCULAIRE

Comme nous l'avons déjà signalé [65,68b], pour la première fois dans cette série, le dichroïsme circulaire permet de différencier facilement les composés 16'S de leurs épimères non naturels 16'R (Tableau XI). Il existe, en effet, une bonne concordance entre les valeurs obtenues pour la vinblastine 1 et les composés de même configuration 16'S, d'une part, et les composés 16'R, d'autre part.

Cette technique a été également utilisée pour déterminer la configuration en 16' de nouveaux alcaloïdes de type vinblastine [82].

	VLB 1 (16'S)			63 (16'S) anhydrovinblastine			74a (16'S) désoxy VLB B			36 (16'R) désoxy VLB C		
mg/Kg i.p.	%	P(g)*	nombre de survivants	%	P(g)*	nombre de survivants	%	P(g)*	nombre de survivants	%	P(g)*	nombre de survivants
25,00							mortes	mortes	0/10	150	-2,1	5/10
5,00				200	-0,2	10/10	mortes	mortes	0/10	148	+0,3	2/10
2,50							196	-2,9	9/10	104	+0,4	0/10
0,50	194 198	+0,6 +0,1	8/10 9/10	118	+1,0	0/10	173	+0,4	5/10	103	+0,7	0/10
0,05	118 146	+0,6 +0,1	0/9 3/10				98	+0,7	0/10	100	+1,8	0/10

* P(g) = différence de poids des animaux, avant et après le traitement.

TABLEAU XII

CHAPITRE VIII

ACTIVITÉ ANTITUMORALE

Les évaluations pharmacologiques ont été effectuées dans le département de cancérologie de la société Rhône-Poulenc (Dr. MARAL).

In vivo, l'activité antitumorale est étudiée sur des tumeurs greffées de la souris et sur certaines leucémies. Dans un premier temps, l'activité de l'anhydrovinblastine 63 et des "dimères" 74a et 36 a été étudiée sur la leucémie 1210. Les résultats obtenus pour ces composés et pour la vinblastine 1 sont consignés dans le tableau XII.

Au premier jour, 10^3 cellules malignes sont injectées par voie intrapéritonéale à un lot de souris. Une partie des animaux est traitée pendant cinq jours par le produit à tester. L'activité est mesurée en pourcentage de prolongation de vie attribuée à la drogue, les animaux non traités constituant le lot témoin. Injecté à une dose de 2,50mg/Kg, le composé 74a présente une activité intéressante (196% et 9 survivants sur 10).

Aux mêmes doses, le composé 36, épimère en 16' de 74a, ne présente par d'activité intéressante.

L'anhydrovinblastine 63 possède également une activité sur la leucémie 1210. Ce produit d'hémisynthèse, obtenu à partir de la vindoline et du N_b-oxyde de catharanthine 52, a été essayé sur les leucémies AKR et P 388, sur le sarcome 180 et le sarcome au benzopyrène (Tableau XIII , p 58)

Injectée par voie intrapéritonéale, l'anhydrovinblastine 63 possède une activitée modérée sur la leucémie AKR, qu'elle perd entièrement lorsqu'elle est injectée par voie intravéneuse.

Tumeur	Espèce lignée	Voie	Dose mg/Kg x jours	Résultats t/T	morts/souris du lot	Poids (g) t/T
Leucémie AKR	AKR	i.p. i.p. i.v.	5,0 x 5 0,5 x 5 10,0 x 5	147 % 109 % 126 %	- - -	19,2/20,6 21,3/20,6 22,0/23,6
Leucémie P 388	$B_6D_2F_1$	i.p.	5,0 x 5 0,5 x 5	191 % 136 %	- -	20,4/20,2 20,0/20,2
Sarcome au benzopyrène	$C_{57}Bl$ Rho/Ico	i.v. i.v. i.v.	10,0 x 5 5,0 x 5 2,5 x 5	0,00 0,47 0,74	8/11 0/9 0/10	20,1/20,8 20,0/20,8 21,0/20,8
Sarcome 180	Foster	i.v. i.v. i.p. i.p.	10,0 x 5 5,0 x 5 5,0 x 5 2,5 x 5	0,12 0,41 0,53 0,62		

TABLEAU XIII

CONCLUSION

Au cours de ce travail, il a été possible de préparer, pour la première fois, par hémisynthèse, des analogues structuraux de la vinblastine possédant en $C_{16'}$, la configuration naturelle.

L'application de la réaction de POLONOVSKI modifiée à l'hémisynthèse de tels composés, utilisant comme matière première des produits naturels extraits de C. roseus, permet d'obtenir, en quantité appréciable, de nombreux composés bis-indoliques dont certains sont doués d'activité pharmacologique.

Le dichroïsme circulaire s'est révélé une technique particulièrement appropriée pour déterminer la configuration en $C_{16'}$ des composés de type vinblastine. Cette technique a été également employée dans le cas des composés de type cleavamine et pourra probablement être étendue à l'étude d'autres alcaloïdes "bis-indoliques".

La fragmentation de POLONOVSKI appliquée à ces mêmes substrats est susceptible de conduire à une autre réaction qui peut devenir prépondérante en modifiant le réactif employé.

D'autre part, un nouveau réarrangement du squelette de la catharanthine a été mis en évidence, faisant intervenir une transposition sigmatropique [2,3]. Cette réaction parasite de la réaction de couplage peut être évitée en travaillant à une température inférieure à 0°C.

Les nombreux composés obtenus lors de ce travail, ajoutés à ceux qui n'y sont pas décrits, permettront d'entreprendre des

études systématiques portant sur les interactions entre ces dérivés et la tubuline. On sait, en effet, que les alcaloïdes de type vinblastine, comme d'autres, telle la colchicine, doivent leurs propriétés cytotoxiques à leur réaction avec la tubuline. Cette protéine ubiquiste constitue la matière première d'édification du fuseau lors de la division cellulaire ; l'interaction des "poisons du fuseau" - dont les dérivés de la vinblastine, la vincristine et composés apparentés - avec la tubuline explique l'activité de ces produits. Des études ont été entreprises et seront poursuivies dans notre laboratoire, en collaboration avec les laboratoires spécialisés de biologie.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion ont été pris sur bloc Kofler et sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D$) ont été mesurés en solution dans le chloroforme (c=g/100ml) au moyen du polarimètre électronique Perkin-Elmer "141 MC", pour la raie D du sodium.

Les spectres infra-rouge (I.R., νcm^{-1}, $CHCl_3$) ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer "257" et les spectres ultra-violet [U.V., EtOH, λmax nm (ε)] sur appareil Bausch et Lomb type "Spectronic 505".

Les courbes de dichroïsme circulaire ont été enregistrées [DC, EtOH, λmax nm ($\Delta\varepsilon$)] sur un appareil "Roussel-Jouan Dichrographe II".

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN, $CDCl_3$, TMS δ=0ppm) ont été réalisés sur appareil Varian T 60 ou IEF 240MHz [57]. Les singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet, doublet de doublet sont respectivement désignés par les lettres s, d, t, q, m, dd ; les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. Les expériences de découplage ont été effectuées par M.Z. ANDRIAMIALISOA sur spectromètre IEF 240 fonctionnant en transformée de Fourier (Institut d'Electronique d'Orsay). Les spectres de RMN du ^{13}C (ppm, TMS, δ=0) ont été enregistrés sur spectromètre de type "Brücker" HX 90.

Les spectres de masse ont été exécutés sur spectrographe AEI "type MS 9". Les spectres de masse à haute résolution ont été effectués par le Dr. P. BLADON (Université de Strathclyde, Glasgow).

Les chromatographies analytiques sur couche mince (C.C.M.) ont été effectuées sur Kieselgel G, selon Stahl, imprégné ou non de soude 5% (plaque neutre ou plaque alcaline) et les chromatographies préparatives sur couche épaisse (C.C.E.) avec le Kieselgel HF 254+366. La révélation a été faite, soit aux vapeurs d'iode, soit au réactif C.A.S. (sulfate d'ammonium cérique $Ce_{IV}(SO_4)_2$, $2[(NH_4)_2SO_4]$, $2H_2O$ [69]. Les proportions de solvants constituant les systèmes d'élution, sont indiquées en volume.

- N_b-oxyde de catharanthine 52

A une solution de catharanthine 19 (600 mg, 1,79 mmol.) dans 18 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute, sous agitation, et à 0°C, une solution d'acide paranitroperbenzoïque à 98% (490 mg, 2,68 mmol.) dans 62 ml de chlorure de méthylène. Après 5 mn, le milieu réactionnel est agité avec 50 ml d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10%. Après extraction par $CHCl_3$, séchage sur SO_4Na_2, filtration et évaporation sous pression réduite à une température inférieure à 40°C, on obtient le N_b-oxyde de catharanthine avec un rendement quantitatif.

. Spectre U.V. : 277, 284, 293.

. Spectre de RMN : 60MHz

8,06	(s élargi)	(1H) N_a-H
7,6 à 7,0		(4H) protons aromatiques
6,13	(d élargi, $J_{14,15}$~7)	(1H) C_{15}-H
4,73	(s élargi)	(1H) C_{21}-H
3,73	(s)	(3H) CO_2CH_3
1,12	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 352 ($M^{+\cdot}$, 100%) ; 336 ; 335 ; 293 ; 254 ; 248 ; 222 ; 204 ; 144 ; 143. (fragmentations identiques à celles obtenues par l'isoxazolidine 53).

I - RÉARRANGEMENT DU N_b-OXYDE DE CATHARANTHINE

1 - Isoxazolidine 53

Une solution de N_b-oxyde de catharanthine 52 (500 mg, 1,42 mmol.) dans 20 ml de chloroforme est portée à reflux. La réaction est suivie par C.C.M. Après 3 h, le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient quantitativement le composé 53.

. F = 181-2°C (cyclohexane) ; $[\alpha]_D$=-185° (c=0,88).

. Spectre I.R. : 1730 (ester).

. Spectre U.V. : 229 (27250), 287 (8000) et 295 (7400).

• Spectre de RMN : 240MHz

8,60	(s élargi)	(1H) N_a-H
7,4-6,9		(4H) protons aromatiques
6,14	(s élargi)	(1H) C_{21}-H
4,50	(d, $J_{14,15}$=9,5)	(1H) C_{15}-H
3,77	(s)	(3H) CO_2CH_3
3,33	(m)	(3H) C_3-H, C_5-H et C_5 -H' ou C_6-H
3,19	(m)	(1H) C_{14}-H
2,98	(dd)	(1H) C_6-H ou C_5 -H' et
2,80	(d élargi)	(1H) C_6 -H'
2,60	(dd, $J_{3',3}$=9,7 et $J_{3',14}$=4,5)	(1H) attribué à C_3 -H'
2,41	(m)	(1H) C_{19}-H
2,25	(m)	(1H) C_{19}-H
2,30	(d, $J_{17,17'}$=13,6)	(1H) C_{17}-H
2,02	(dd, $J_{17',17}$=13,6 et $J_{17',14}$=5,4)	(1H) C_{17} -H'
1,19	(t, $J_{18,19}$=7,2)	(3H) C_{18}-H.

Expérience de découplage (240MHz)

protons irradiés	signaux modifiés
t, 1,19, C_{18}-H	m, 2,41 → d m, 2,25 → d C_{19}-H
dd, 2,02, C_{17} -H'	d, 2,30 → s C_{17}-H
m, 3,19, C_{14}-H	d, 4,50 → s C_{15}-H dd 2,60 → modifié C_3 -H' dd 2,02 → modifié C_{17} -H'

- Spectre de RMN ^{13}C : 174,8 ($\underline{C}OOCH_3$) ; 141,5 et 135,4 (C_{13} et C_2) ; 128,1 et 127,9 (C_8 et C_{20}) ; 122,6-122,0-119,4 et 118,3 (C_{10}, C_{11}, C_9 et C_{21}) ; 113,5 (C_7) ; 110,9 (C_{12}) ; 76,6 (C_{15}) ; 55,8 et 55,5 (C_3 et C_5) ; 53,0 (OCH_3) ; 46,9 (C_{16}) ; 39,8 (C_{14}) ; 32,3 (C_{17}) ; 27,6 et 23,7 (C_{19} et C_6) ; 11,2 (C_{18}).

- Spectre de masse à haute résolution : pics à m/e :
  352,1789 ($M^{+\cdot}$, calc. 352,1787), $C_{21}H_{24}N_2O_3$, 100%),
  335,1752 (calc. 335,1759, $C_{21}H_{23}N_2O_2$, 20,5%);
  293,1644 (calc. 293,1654, $C_{19}H_{21}N_2O$);
  254,1180 (calc. 254,1181, $C_{16}H_{16}NO_2$);
  248,1437 (calc. 248,1439, $C_{18}H_{18}N$);
  222,0911 (calc. 222,0919 $C_{15}H_{12}NO$);
  218,0958 (calc. 218,0970, $C_{16}H_{12}N$);
  204,0822 (calc. 204,0813, $C_{15}H_{10}N$);
  186,0795 (calc. 186,0793, $C_{11}H_{10}N_2O$);
  169,0763 (calc. 169,0766, $C_{11}H_9N_2$).

2 - Acétate de catharanthinol

La catharanthine 19 (300 mg) est réduite en catharanthinol selon le mode opératoire décrit [59] Rdt=100%.

Une solution de catharanthinol (226 mg, 0,73 mmol.) dans 4,5 ml de pyridine et 4,5 ml d'anhydride acétique est laissée à température ambiante pendant 16 heures. L'acétate de catharanthinol est obtenu, avec un rendement de 80%, par extraction du milieu réactionnel par de l'éther.

- Spectre I.R. : 1740 (ester).
- Spectre U.V. : 226, 285, 293.

. Spectre de RMN : 60MHz

8,28		(1H) N_a-H
7,6 à 7,0		(4H) protons aromatiques
5,90	(d élargi, $J_{14,15}$~7)	(1H) C_{15}-H
4,66	(d, J_{AB}=12)	(1H) $CHOCOCH_3$
3,80	(s élargi)	C_{21}-H
2,00	(s)	(3H) $OCOCH_3$
1,21	(t, $J_{18,19}$=7,2)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 350 ($M^{+\cdot}$) ; 291 ; 242 ; 184 ; 180 ; 168 ; 167 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

3 - N_b-oxyde de l'acétate de catharanthinol 54

Une solution d'acétate de catharanthinol (225 mg, 0,64mmol.) dans 6,5 ml de chlorure de méthylène anhydre est refroidie à 0°C. On ajoute une solution de 140 mg (0,76 mmol.) d'acide para-nitroperbenzoïque (à 98%) dans 18 ml de chlorure de méthylène. Après 5 mn à 0°C, une solution aqueuse de Na_2CO_3 (5 ml) est ajouté au milieu réactionnel et le N_b-oxyde (176 mg, Rdt=75%) est extrait par du chloroforme.

. Spectre U.V. : 225, 285 et 293.

. Spectre de masse : pics à m/e : 366 ($M^{+\cdot}$) ; 350 ; 291 ; 248 ; 180 ; 168 ; 167 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

4 - Isoxazolidine 55

Une solution de N_b-oxyde (170 mg, 0,46 mmol.) 54 dans 3 ml de chloroforme est chauffée à reflux pendant 2 h 30. L'évaporation du solvant sous pression réduite fournit quantitativement le dérivé 55.

. Spectre I.R. : 1735.

. Spectre U.V. : 225, 285, 293 : indole.

. Spectre de RMN : 60MHz

8,54		(1H) N_a-H
7,4 à 6,9		(4H) protons aromatiques
5,70	(s élargi)	(1H) C_{21}-H

4,58	(d, J_{AB}=11)	(1H) CH_2OCOCH_3
4,00	(d, J_{AB}=11)	(1H) CH_2OCOCH_3
4,54	(d, $J_{14,15}$=9)	(1H) C_{15}-H
2,11	(s)	(3H) $OCOCH_3$
1,18	(t, $J_{18,19}$=7,2)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 366 ($M^{+\cdot}$, 100%) ; 349 ; 307 ; 293 ; 248 ; 218 ; 208 ; 180 ; 168 ; 167 ; 143 ; 130 ; 119.

5 - Hydrogénolyse de l'isoxazolidine 53 ; 53 → 56

Une solution d'isoxazolidine (100 mg, 0,28 mmol.) 53 en solution dans 16 ml d'éthanol absolu est mise sous atmosphère d'hydrogène en présence de 40 mg de Pd/C à 10%. Après 20 h d'agitation, le catalyseur est éliminé par filtration. Après évaporation du solvant, on obtient 90 mg de composé 56.

. $[\alpha]_D$=-97° (c=0,6).

. Spectre I.R. : . bande large entre 3300 et 3440 ;
. 1740.

. Spectre U.V. : 227, 287 et 295 (chromophore indolique).

. Spectre de RMN : 60MHz

9,03	(2H s'échangeant avec D_2O)	N_b-H et C_{15}-OH
8,50		(1H) N_a-H
7,6 à 7,0		(4H) protons aromatiques
6,12		(1H) C_{21}-H
4,61		(1H) C_{15}-H
3,66	(s)	(3H) CO_2CH_3
1,10	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 354 ($M^{+\cdot}$, 100%) ; 339 ; 337 ; 335 ; 295 ; 248 ; 234 ; 171 ; 144 ; 130.

6 - Acétylation de 56 : 56 → 57

Une solution du composé 56 (82 mg, 0,23 mmol.) dans 3,4 ml de pyridine et 3,4 ml d'anhydride acétique est laissée sous agitation, à température ambiante, pendant 23 heures. Le milieu est repris par 5,4 ml de MeOH et laissé à 0°C, sous agitation, pendant 1 heure.

Après extraction par du $CHCl_3$, on obtient le dérivé N,O-diacétylé 57 (Rendement quantitatif).

. F=199° (éther) ; $[\alpha]_D$=-96° (c=0,7).

. Analyse : $C_{25}H_{30}N_2O_5$

calc. %	C 68,47	H 6,90	N 6,39	O 18,24
tr. %	68,51	6,81	6,67	18,01.

. Spectre I.R. : 1740, 1630.

. Spectre U.V. : 226, 287, 295.

. Spectre de RMN : 60MHz

8,48			N_a-H
7,6 à 7,0		(4H)	protons aromatiques
6,04	(s élargi)	(1H)	C_{21}-H
5,75	(d élargi, J~4,5)	(1H)	C_{15}-H
3,73	(s)	(3H)	CO_2CH_3
2,13	(s)	(3H)	N_b-$COCH_3$
1,76	(s)	(3H)	$OCOCH_3$
1,08	(t, $J_{18,19}$~7,2)	(3H)	C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 438 ($M^{+\cdot}$, 100%) ; 395 ; 379 ; 319 ; 279 ; 248 ; 234 ; 218 ; 213 ; 204 ; 180 ; 171 ; 144 ; 143 ; 130.

7 - Oxydation chromique de 53 : 53 → 59

A une solution de 53 (80 mg, 0,22 mmol.) dans 4,8 ml de DMF, on ajoute, à température ordinaire et sous agitation, une solution de 80 mg de CrO_3 dans 1,6 ml du même solvant et 0,05 ml d'acide sulfurique concentré. Après 25 mn, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau distillée glacée, alcalinisé par de l'ammoniaque et extrait par $CHCl_3$. Le produit brut est purifié

par C.C.E. de silice neutre (benzène-acétate d'éthyle 50-50) (Rdt=80%).

- $[\alpha]_D$=-216° (c=1,08).
- Spectre I.R. : 1740, 1560, 1450.
- Spectre U.V. : 224 (20250) et 268 (6100) : indolénine (max déplacés en milieu acide à 224, 243 et 290).
- Spectre de RMN : 240MHz

7,5 à 7,0		(4H) protons aromatiques
5,95	(s large)	(1H) C_{21}-H
4,53	(d, $J_{14,15}\simeq 8$)	(1H) C_{15}-H
4,03	(d, $J_{3,14}$=7,5)	(1H) C_3-H
3,86	(s)	(3H) CO_2CH_3
3,54		(2H) C_5-H et C_5-H' ou C_6-H
3,30	(m)	(1H) C_{14}-H
2,59	(m)	(1H) C_6-H ou C_5-H'
2,38	(d élargi, $J_{17,17'}$=14 et $J_{17,14}\simeq 2$)	(1H) C_{17}-H
2,19		(3H) C_{17}-H' et C_{19}-H
1,64		(1H) C_6-H'
1,08	(t, $J_{18,19}$=6,8)	(3H) C_{18}-H.

- Spectre RMN ^{13}C : 182,9 (C_2) ; 172,1 ($\underline{C}OOCH_3$) ; 153,6 (C_{13}) ; 146,7 et 142,8 (C_8 et C_{20}) ; 128,0, 125,9, 121,4, 120,6 et 120,0 (C_{10}, C_{11}, C_9, C_{21} et C_{12}) ; 77,0 et 76,0 (C_{15} et C_3), (attribution après enregistrement du spectre dans la pyridine D_5) ; 64,2 (C_7) ; 59,7 (C_5) ; 52,8 (OCH_3) ; 51,7 (C_{16}) ; 42,4 (C_{14}) ; 38,7 (C_{17}) ; 35,4 et 26,2 (C_{19} et C_6) ; 11,4 (C_{18}).
- Spectre de masse : pics à m/e : 350 ($M^{+\cdot}$) ; 333 ; 320 ; 291 ; 246 ; 186 (100%) ; 169 ; 156 ; 133 ; 130 ; 115.

8 - Réduction de 59 : 59 → 60

L'indolénine 59 (10 mg, 0,03 mmol.) en solution dans 0,5 ml de méthanol est réduite par un excès de borohydrure

de sodium, à température ordinaire. Après 25 mn, le milieu réactionnel est dilué par de l'eau saturée de chlorure de sodium et le dérivé 60 est extrait par $CHCl_3$. (Rdt=100%).

- Spectre I.R. : 3350 (large), 1730, 1610 (indoline).
- Spectre U.V. : 246 et 301 (chromophore dihydroindolique).
- Spectre de RMN : 240MHz

7,0 à 6,4		(4H) protons aromatiques
5,35	(s élargi)	(1H) C_{21}-H
4,38	(d, $J_{14,15}$=8,5) (transformé en s par irradiation à 3,26)	(1H) C_{15}-H
4,06	(2s superposés) (2H dont un s'échange avec D_2O)	C_2-H et N_a-H
3,73	(s)	(3H) CO_2CH_3
3,58	(d, $J_{14,3}$=8,5) (transformé en s par irradiation à 3,26)	(1H) C_3-H
3,26	(m)	C_{14}-H
1,03	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

- Spectre de masse : pics à m/e : 352 ($M^{+\cdot}$) ; 335 ; 323 ; 293 ; 222 ; 187 ; 177 ; 169 ; 144 ; 143 (100%) ; 130 ; 117 ; 115.

II - RÉACTION DE COUPLAGE : N_b-OXYDE DE CATHARANTHINE ET VINDOLINE

1 - Couplage du N_b-oxyde de catharanthine 52 avec la vindoline 14

A une solution de 100 mg (0,29 mmol.) de N_b-oxyde de catharanthine 52 et 135 mg (0,30 mmol.) de vindoline 14 dans 0,80 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute à l'aide d'une microseringue de 250 µl, sous N_2 et à -78°C, de l'anhydride trifluoroacétique (0,115 ml, 0,8 mmol.). Après 30 mn d'agitation, le solvant et l'excès d'anhydride sont évaporés sous pression réduite à 20°C. Le résidu sec obtenu est dissous dans 5,7 ml de méthanol et on ajoute, en plusieurs fois, à 0°C, un excès de borohydrure de sodium. Après 15 mn, le mélange réac-

TABLEAU VIII

Expériences	52	14	$(CF_3CO)_2O$	CH_2Cl_2	63	48	68	69
1a mmole c(mole/)	$0,20.10^{-3}$ $3,44.10^{-2}$	$0,21.10^{-3}$ $3,6.10^{-2}$	$5,6.10^{-3}$ 0,96	5,8 ml	10%	20%	1,5%	69a : 31% 69b : 11%
2a mmole c(mole/)	$1,5.10^{-3}$ $3,33.10^{-2}$	$1,58.10^{-3}$ $3,5.10^{-2}$	$4,31.10^{-3}$ 0,96	45 ml	5,8%	8,5%		69a : 54% 69b : 13%
3a mmole c(mole/)	$0,20.10^{-3}$ $3,44.00^{-2}$	$0,21.10^{-3}$ $3,6.10^{-2}$	$5,6.10^{-4}$ 0,096	5,8 ml	15,8%	28%		-
4a mmole c(mole/)	$0,20.10^{-3}$ $3,44.10^{-1}$	$0,21.10^{-3}$ $3,6.10^{-1}$	$5,6.10^{-4}$ 0,96	0,58 ml	40%	10%	2,5%	-
5b mmole c(mole/)	$0,28.10^{-3}$ $3,44.10^{-1}$	$0,30.10^{-3}$ $3,56.10^{-1}$	$0,82.10^{-1}$ 0,96	0,85 ml	50%	12%	4%	-

a : 0°C ; b : -78°C.

tionnel est versé dans 100 ml d'eau et extrait par du chloroforme. La purification du produit brut obtenu (230 mg) sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle-méthanol 96-4), donne, par ordre de polarité décroissante : 114 mg de 63 (50%), 29 mg de 48 (12%) et un mélange de 9 mg de 68 (4%) et de 45 mg de vindoline, qui sont séparés sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle). Les résultats de cette réaction varient avec les conditions opératoires utilisées (Tableau VIII).

a) $\Delta^{15',20'}$-deshydroxy-20' vinblastine 63 (anhydro VLB)

- F=208-210°C (méthanol) ; $[\alpha]_D$=+19° (c=0,70).
- Spectre I.R. : 1740 (esters), 1615 (indoline).
- Spectre U.V. : 263 (17500), 290 (14300) et 297 (13400), superposition des chromophores indolique et dihydroindolique.
- DC : 258 (+14,0) ; 305 (+6,5).
- Spectre de RMN : 240MHz

9,77		(1H)	C_{16}-OH
7,87	(s élargi)	(1H)	$N_{a'}$-H
7,5 à 6,9			protons aromatiques
6,52	(s)	(1H)	C_9-H et
6,03	(s)	(1H)	C_{12}-H
5,76	(dd, $J_{14,15}$=9 et $J_{3,14}$~3,8)		C_{14}-H
5,4			$C_{15'}$-H
5,37	(s)		C_{17}-H
5,22	(d élargi, $J_{14,15}$=9,4)	(1H)	C_{15}-H
3,74	(s)	(3H)	C_{11}-OCH_3,
3,70	(s)	(3H)	C_{16}-CO_2CH_3 et
3,55	(s)	(3H)	$C_{16'}$-CO_2CH_3
2,69	(s)	(3H)	N_a-CH_3

2,07	(s)	(3H) $OCOCH_3$
0,96	(t, $J_{18',19'}$=7,5)	(3H) $C_{18'}$-H
0,81	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse à haute résolution : pics à m/e :
792,4085 (calc. 792,4098, $C_{46}H_{56}N_4O_8$, $M^{+\cdot}$);
761, 733, 633,3781 (calc. 633,3804, $C_{40}H_{49}H_4O_3$);
611,3045 (calc. 611,2995, $C_{36}H_{41}N_3O_6$);
469, 336, 282,1340 (calc. 282,1341, $C_{14}H_{20}NO_5$);
136,1108 (calc. 136,1126, $C_9H_{14}N$);
135,1043 (calc. 135,1048, $C_9H_{13}N$, 100%);
122; 121, 107.

b) $\Delta^{15',20'}$-épi-16' deshydroxy-20' vinblastine 48
(épi-16' anhydro VLB)

. F (bromhydrate)> 260°C (méthanol) ; $[\alpha]_D$=-86,4° (c=0,72).

. Spectre I.R. : 1740 (esters), 1615 (indoline).

. Spectre U.V. : 217 (44300), 263 (12600), 289 (10700), 297 (11000).

. DC : 258 (-13,2),; 282 (+3,2) ; 309 (+8,5).

. Spectre de RMN : 240MHz

8,99	(s)	(1H) N_a-H
7,4 à 6,9		protons aromatiques
6,85	(s)	(1H) C_9-H et
5,92	(s)	(1H) C_{12}-H
5,84	(dd, $J_{14,15}$=9,4, $J_{3,14}$=4)	(1H) C_{14}-H
5,50	(m)	(1H) $C_{15'}$-H
5,28	(s)	(1H) C_{17}-H
5,24	(d, $J_{14,15}$=9,4)	(1H) C_{15}-H
3,86	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3, C_{16}-CO_2CH_3
3,74	(s élargi)	(6H) et $C_{16'}$-CO_2CH_3
2,60	(s)	(3H) N_a-CH_3
2,07	(s)	(3H) $OCOCH_3$
1,00	(t, $J_{18',19'}$=7,0)	(3H) $C_{18'}$-H
0,60	(t, $J_{18,19}$=7,0)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 792 ($M^{+\cdot}$) ; 733 ; 669 ; 633 ; 610 ; 525 ; 510 ; 469 ; 336 ; 282 ; 135 (100%) ; 121 ; 107.

Ce composé est identique (Rf, $[\alpha]_D$, I.R. et RMN comparés) au composé obtenu par couplage de la chloroindolénine 47 et de la vindoline 14, selon le mode opératoire décrit [48] (Tableau V).

c) "Dimère" 68 :(violet avec le réactif C.A.S.)

. $[\alpha]_D^{22}$=-55,8° (c=0,67).

. Spectre I.R. : 1745 (esters), 1620 (indoline).

. Spectre U.V. : 222 (37400), 226 (ép, 36000), 258 (12300), 288 (9700), 296 (9900). En présence d'acide : 222 (39000), 224 (ép, 37400), 255 (12000), 287 (8900) et 295 (9000).

. DC : 250 (+11,0), 304 (-5,1).

. Spectre de RMN : 240MHz

		absence de N_a,-H
7,2 à 6,8		(4H aromatiques)
6,40	(s)	(1H) C_9-H et
5,97	(s)	(1H) C_{12}-H
5,97	(masqué)	(1H) C_{15},-H
5,70	(dd, $J_{14,15}$=9,5 et $J_{3,14}$~3)	(1H) C_{14}-H
5,22	(s)	(1H) C_{17}-H
5,10	(d élargi, $J_{14,15}$=9,5)	(1H) C_{15}-H
5,05 et 4,93	(2d, J_{AB}=12)	(2H) C_5,-H
3,80	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3,
3,71	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3 et
3,45	(s)	(3H) C_{16},-CO_2CH_3
2,67	(s)	(3H) N_a-CH_3
2,04	(s)	(3H) $OCOCH_3$
1,03	(t, $J_{18',19'}$=7)	(3H) C_{18},-H
0,09	(t, $J_{18,19}$~7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse à haute résolution : pic à m/e :
790,3956 (calc. 790,3941, $C_{46}H_{54}N_4O_8$, $M^{+\cdot}$),
731,3753 (calc. 731,3808, $C_{44}H_{51}N_4O_6$),
682,3106 (calc. 682,3128, $C_{39}H_{44}N_3O_8$),
631,3596 (calc. 631,3648, $C_{40}H_{47}N_4O_3$),
629, 523, 522,2741 (calc. 522,2756, $C_{33}H_{36}N_3O_3$),
509, 508,2595 (calc. 508,2600, $C_{32}H_{34}N_3O_3$),
308, 282,1335 (calc. 282,1341, $C_{14}H_{20}NO_5$),
188,1073 (calc. 188,1075, $C_{12}H_{14}NO$),
135,1044 (calc. 135,1048, $C_9H_{13}N$, 100%), 122,
121,0890 (calc. 121,0891, $C_8H_{11}N$),
107,0731 (calc. 107,0735, C_7H_9N).

d) (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 vindoline : 69a

. F=275-280°C (acétone) ; $[\alpha]_D$=-15,8° (c=1,07).

. Spectre I.R. : 3380 (OH), 1740 (esters), 1610 (indoline).

. Spectre U.V. : 258 (8000) et 307 (4700) ; chromophore dihydroindolique.

. Spectre de RMN : 60MHz

6,72	(s)	(1H) C_9-H et
6,00	(s)	(1H) C_{12}-H
5,80	(dd, $J_{14,15}$~10, $J_{3,14}$=4)	(1H) C_{14}-H
5,34	(s)	(1H) C_{17}-H
5,18	(d, $J_{14,15}$=9,9)	(1H) C_{15}-H
3,82	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3 et
3,76	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
2,67	(s)	(3H) N_a-CH_3
2,01	(s)	(3H) $OCOCH_3$
0,46	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 554 ($M^{+\cdot}$) ; 495 ; 395 ; 286 ; 282 ; 272 ; 260 ; 259 ; 202 ; 188 ; 136 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

e) (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 vindoline : 69b

- $[\alpha]_D$=-35,7° (c= 1,31). F=208°C (méthanol).
- Spectre I.R. : 1745, 1620.
- Spectre U.V. : 258 (7400) et 307 (4600).
- Spectre de RMN : 60MHz

6,99	(s)	(1H) C_9-H et
6,06	(s)	(1H) C_{12}-H
5,80	(dd, $J_{14,15}$=10, $J_{3,14}$=4)	(1H) C_{14}-H
5,34	(s)	(1H) C_{17}-H
5,18	(d, $J_{14,15}$=10)	(1H) C_{15}-H
3,82	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3 et
3,76	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
2,76	(s)	(3H) N_a-CH_3
2,01	(s)	(3H) $OCOCH_3$
0,46	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

- Spectre de masse : fragmentations identiques à celles de 69a.

2 - Corrélation et identification

a) - Déshydratation et désacétylation de la vinblastine 1

Dans 4ml d'acide sulfurique concentré, on ajoute à 0°C et sous N_2, 160 mg de sulfate de vincaleucoblastine. Après 130 mn d'agitation, on ajoute, toujours à 0°C, de l'ammoniaque concentré jusqu'à pH alcalin. Le milieu réactionnel est extrait par du chloroforme et purifié sur C.C.E. de silice alcaline (éther-cyclohexane-méthanol 100-8-15). On obtient 17 mg de 65 et 22 mg d'un mélange de deux isomères 66a et 66b.

- Désacétyl anhydro vinblastine 65
  - $[\alpha]_D$=+88±4° (c=1,09).
  - Spectre I.R. : 3460 (NH, OH chélaté), 1730 (esters), 1620 (indoline).
  - Spectre U.V. : 217 (35500), 268 (11700), 290 (9300), 299 (8400).

. DC : 260 (+12,0), 304 (+4,8).

. Spectre de RMN : 240MHz

9,41		(1H)	C_{16}-OH
7,89		(1H)	$N_{a'}$-H
7,41		(1H)	protons aromatiques
7,2 à 6,9		(3H)	
6,50	(s)	(1H)	C_9-H et
6,02	(s	(1H)	C_{12}-H
5,76	(dd, $J_{14,15}$=9,5 et $J_{3,14}$~3,5)		C_{14}-H
5,66	(d élargi, $J_{14,15}$=9,5)		C_{15}-H
5,38		(1H)	$C_{15'}$-H
4,03			C_{17}-H
3,80	(s)		C_{11}-OCH_3,
3,76	(s)		C_{16}-CO_2CH_3 et
3,56	(s)		$C_{16'}$-CO_2CH_3
2,72	(s)	(3H)	N_a-CH_3
absence de groupe acétyle			
1,90			$C_{19'}$-H
1,68			C_{19}-H
0,97	(t, $J_{18',19'}$=7)		$C_{18'}$-H
0,93	(t, $J_{18,19}$=6,8)		C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 750 ($M^{+\cdot}$) ; 691 ; 633 ; 553 ; 427 ; 336 ; 265 ; 240 ; 188 ; 144 ; 136 ; 135 ; 122 ; 121 (100%) ; 108 ; 107 ; 106.

. $\Delta^{19'}$ désacétyl 66 (2 isomères E et Z, 66a (majoritaire) et 66b (minoritaire)

. Spectre U.V. : 217, 269, 289, 298 et 318 (épaulement).

. DC (qualitatif) : 262 (+), 305 (+).

. Spectre de RMN : 240MHz

9,40		C_{16}-OH
7,84		$N_{a'}$-H
7,37	(1H)	protons aromatiques
7,1 à 6,9	(3H)	

6,46	(s)	(1H)	C_9-H
6,00	(s)	(1H)	C_{12}-H
5,72	(dd, $J_{14,15}$=10 et $J_{3,14}$=3)		C_{14}-H
5,64	(d, $J_{14,15}$=10)		C_{15}-H
5,38	(q, $J_{18',19'}$=6)		$C_{19'}$-H de a

(attribution après expériences de découplage)

5,18	(q, $J_{18',19'}$~7)	$C_{19'}$-H de b

(attribution après expériences de découplage)

4,01		C_{17}-H
3,78	(s)	C_{11}-OCH_3,
3,74	(s)	C_{16}-CO_2CH_3 et
3,53	(s)	$C_{16'}$-CO_2CH_3
2,71	(s)	N_a-CH_3
1,70	(d, $J_{18',19'}$~7)	$C_{18'}$-H de b
1,65	(d, $J_{18',19'}$=6)	$C_{18'}$-H de a
0,91	(t, $J_{18,19}$~6,5)	C_{18}-H.

Expérience de découplage (240MHz)

protons irradiés	signaux modifiés (→)
d, 1,65, $C_{18'}$-H de a	q, 5,38 → s large, $C_{19'}$-H de a
d, 1,70, $C_{18'}$-H de b	q, 5,18 → s large, $C_{19'}$-H de b

. Spectre de masse : pics à m/e : 750 ($M^{+\cdot}$) ; 691,; 633 ; 427 ; 265 ; 240 ; 136 (100%) ; 135 ; 122 ; 121 (100%) ; 108 ; 107.

b) - Désacétylation de $\Delta^{15'(20')}$-déshydroxy-20' vinblastine 63

A une solution de 18 mg (0,02 mmol.) de 63 dans 2 ml de méthanol sec, on ajoute à température ordinaire, une solution de méthylate de sodium (Na : 54 mg, MeOH : 2 ml). Après 90 mn d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans de l'eau saturée de chlorure de sodium et extrait par du chloroforme. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation sous pression

réduite, on obtient de la désacétyl anhydro vinblastine (14 mg, 80%) identique (Rf, $[\alpha]_D$, I.R., RMN comparés) à la désacétyl anhydro vinblastine 65, obtenue à partir de la vinblastine 1.

III : RÉACTION DE COUPLAGE : N_b-OXYDE DE DIHYDRO-15,20S CATHARANTHINE ET VINDOLINE

1) - Préparation du N_b-oxyde de dihydro-15,20S catharanthine 71

La dihydro-15,20S catharanthine [59] (464 mg, 1,37 mmol.) 70 traitée par l'acide p-nitroperbenzoïque (1,65 mmol.) dans les conditions expérimentales décrites pour la préparation du N_b-oxyde de catharanthine 52, conduit au N_b-oxyde correspondant 71.

- Spectre U.V. : 277, 284, 293.
- Spectre de RMN : 60MHz

8,0		(1H) N_a-H
7,2 à 7,0		(4H) protons aromatiques
4,23		(1H) C_{21}-H
3,70	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
1,05		(3H) C_{18}-H.

- Spectre de masse : pics à m/e : 354 ($M^{+\cdot}$) ; 338 (100%) ; 277 ; 214 ; 169 ; 144 ; 124 ; 120.

2) - Couplage du N_b-oxyde de dihydro-15,20S catharanthine 71 avec la vindoline 14

A une solution de 120 mg (0,34 mmol.) de N_b-oxyde 71 et de 162 mg (0,35 mmol.) de vindoline 14 dans 1 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute à -78°C et sous argon, 0,134 ml (0,97 mmol.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 50 mn d'agitation, le solvant et l'excès d'anhydride sont évaporés sous pression réduite à 20°C. Le résidu sec obtenu est dissous dans 6,6 ml de méthanol, et on ajoute en plusieurs fois à 0°C, un excès de borohydrure de sodium. Après 15 mn, le mélange réactionnel est versé dans 100 ml d'eau et extrait par du chloro-

forme. Le résidu obtenu est purifié sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle-éthanol 3-1). On obtient, par ordre de polarité décroissante, 26 mg de 74a et 230 mg d'un mélange de 36, 74b, 72 et de vindoline 14 qui est à nouveau purifié sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle-méthanol 92-8) pour donner 55 mg de 36 (19%), 12 mg de 74b (4%) et 120 mg d'un mélange de 72 et de vindoline 14. Une nouvelle purification de ce mélange par C.C.E. (acétate d'éthyle, deux migrations successives) permet d'isoler 24 mg de 72 (9%) et 67 mg de vindoline.

a) "Dimère" 74b ("désoxy VLBB")

- F=214°C (méthanol) ; $[\alpha]_D$=+69° (c=0,43).
- Spectre I.R. : 1740 (esters), 1615 (indoline).
- Spectre U.V. : 216 (42300), 263 (11900), 290 (10800), 297 (10200).
- DC : 255 (+12,5), 302 (+5,0).
- Spectre de RMN : 240MHz

9,77		(1H)	C_{16}-OH
7,83			$N_{a'}$-H
7,5 à 6,9			protons aromatiques
6,49	(s)	(1H)	C_9-H
6,02	(s)	(1H)	C_{12}-H
5,78	(dd, $J_{14,15}$=9 et $J_{3,14}$~4)	(1H)	C_{14}-H
5,36	(s)	(1H)	C_{17}-H
5,23	(d élargi, $J_{14,15}$=9)	(1H)	C_{15}-H
3,74	(s)	(6H)	C_{11}-OCH_3,
3,55	(s)		C_{16}-CO_2CH_3 et
			$C_{16'}$-CO_2CH_3
2,67	(s)	(3H)	N_a-CH_3
2,08	(s)	(3H)	$OCOCH_3$
0,86	(2t superposés)		$C_{18'}$-H et
0,82			C_{18}-H.

. Spectre de masse à haute résolution : pics à m/e :
794,4234 (calc. 794,4254, $C_{46}H_{58}N_4O_8$, $M^{+\cdot}$), 792,4097 (calc. 792,4098, $C_{46}H_{56}N_4O_8$, M-2H), 763, 735, 635, 525, 510,2757 (calc. 510,2756, $C_{32}H_{36}N_3O_3$), 496, 338,1988 (calc. 338,1994, $C_{21}H_{26}N_2O_2$), 282,1332 (calc. 282,1341, $C_{14}H_{20}NO_5$), 138,1291 (calc. 138,1288, $C_9H_{16}N$, 100%), 139, 124, 122, 121, 108, 107.

L'hydrazide du dimère 74a préparé suivant le mode opératoire ci-dessous, est identique (RMN et $[\alpha]_D$ comparés) à l'hydrazide du désacétyl desméthoxylcarbonyl-16' "desoxo VLBB" obtenu par NEUSS et coll. [14a].

. Préparation de l'hydrazide 78 :

A une solution de dimère 74a (50 mg, 0,063 mmol.) dans 1,2 ml d'éthanol sec, on ajoute à 120°C et sous azote, 1,2 ml d'hydrazine anhydre. Après 24 heures d'agitation, le milieu est versé dans de l'eau distillée et extrait par $CHCl_3$. On isole, après purification sur C.C.E. de silice alcaline ($CHCl_3$-MeOH 92-8) l'hydrazide 78 (36 mg, 82%).

. $[\alpha]_D$=-10° (c=0,70).

b) "Dimère" 36

. $[\alpha]_D$=-26° (c=0,58).

. Spectre I.R. : 1740 (esters), 1618 (indoline).

. Spectre U.V. : 216 (43600), 264 (11600), 290 (9900), 297 (10300).

. DC : 260, (-13,8), 282 (+5,0), 307 (+8,2).

. Spectre de RMN : 240MHz

9,62		(1H) C_{16}-OH
8,95		$N_{a'}$-H
7,4 à 7,0		protons aromatiques
6,93	(s)	(1H) C_9-H et
6,00	(s)	(1H) C_{12}-H

5,90	(dd, $J_{14,15}$=9 et $J_{3,14}$~4)		C_{14}-H
5,38	(d, $J_{14,15}$=9)	(1H)	C_{15}-H
5,37	(s)	(1H)	C_{17}-H
3,82	(s)	(3H)	C_{11}-OCH_3,
3,68	(s)	(6H)	C_{16}-CO_2CH_3 et $C_{16'}$-CO_2CH_3
2,58	(s)	(3H)	N_a-CH_3
2,05	(s)	(3H)	$OCOCH_3$
0,91	(t, J=7,5)	(3H)	$C_{18'}$-H et
0,67	(t, J=7)	(3H)	C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 794 ($M^{+\cdot}$) ; 792 (M-2) ; 763 ; 735 ; 635 ; 469 ; 338 ; 282 ; 138 (100%) ; 135 ; 124 ; 122 ; 121.

Ce composé est identique (Rf, $[\alpha]_D$, I.R. et RMN comparés) au composé obtenu par couplage de la chloroindolénine de la carbométhoxy-16S dihydro-15,20S cleavamine 39 et de la vindoline 14, selon le mode opératoire décrit [43].

c) "Dimère" 74b

. $[\alpha]_D$=-53° (c=0,60).

. Spectre I.R. : 1740 (esters), 1620 (indoline).

. Spectre U.V. : 216 (42500), 264 (12700), 290 (11250), 298 (11500).

. DC : 259 (-11,8), 280 (+3,2), 310 (+5,89).

. Spectre de R N : 240MHz

8,83			$N_{a'}$-H
7,2 à 6,9			protons aromatiques
6,56	(s)	(1H)	C_9-H et
5,91	(s)	(1H)	C_{12}-H
5,85	(dd, $J_{14,15}$=9 et $J_{3,14}$~4)		C_{14}-H
5,24	(d, $J_{14,15}$=9)	(1H)	C_{15}-H
5,19	(s)	(1H)	C_{17}-H

3,83	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3,
3,68	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3 et
3,66	(s)	(3H) $C_{16'}$-CO_2CH_3
2,60	(s)	(3H) N_a-CH_3
2,04	(s)	(3H) $OCOCH_3$
0,89	(t, $J_{18',19'}$=7,5)	(3H) $C_{18'}$-H
0,63	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

- Spectre de masse : pics à m/e : 794 ($M^{+\cdot}$) ; 792 (M-2) ; 763 ; 735 ; 635 ; 469 ; 338 ; 282 ; 138 (100%) ; 135 ; 124 ; 122 ; 121.

d) "Dimère" 72 : violet avec le réactif C.A.S.

- $[\alpha]_D$=-66° (c=0,58).
- Spectre I.R. : 1740 (esters), 1620 (indoline).
- Spectre U.V. : 216 (37700), 226 (ép., 32300), 256 (11300), 288 (8900) et 297 (9500). En présence d'acide : 216 (41000), 257 (11400), 285 (8200) et 295 (8150).
- DC : 253 (+14,0), 304 (-3,2).
- Spectre de RMN de ^1H : 240MHz

		absence de N_a,-H	
7,3 à 6,8			protons aromatiques
6,33	(s)	(1H)	C_9-H et
5,98	(s)	(1H)	C_{12}-H
5,66	(dd, $J_{14,15}$=9,5 et $J_{3,14}$~3)	(1H)	C_{14}-H
5,20	(s)	(1H)	C_{17}-H
5,08	(d, $J_{14,15}$=9,5)	(1H)	C_{15}-H
4,98 / 4,87	(2d, J_{AB}=11,5)	(2H)	$C_{5'}$-H
3,83	(s)		C_{11}-OCH_3,
3,74	(s)		C_{16}-CO_2CH_3 et
3,47	(s)		$C_{16'}$-CO_2CH_3
2,67	(s)	(3H)	N_a-CH_3
2,03	(s)		$OCOCH_3$

0,88 (t, $J_{18',19}$=7) (3H) $C_{18'}$-H et
0,09 (t, $J_{18,19}$~6) (3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse à haute résolution : pics à m/e
792,4075 (calc. 792,4098) $C_{46}H_{56}N_4O_8$, 100%, $M^{+\cdot}$),
733,3917 (calc. 733,3965, $C_{44}H_{53}N_4O_6$), 732, 645,
633,3753 (calc. 633,3804, $C_{40}H_{49}N_4O_3$),
631, 552, 525, 511,
510,2747 (calc. 510,2756, $C_{32}H_{36}N_3O_3$), 497, 337,
308, 282, 200, 188, 174, 154, 135, 122, 121, 107.

3) - Couplage du N_b-oxyde de la catharanthine 52 avec la vindoline 14 suivi d'une réduction par le cyanoborohydrure de sodium

Le couplage du N_b-oxyde de catharanthine (100 mg, 0,29 mmol.) et de la vindoline (135 mg, 0,30 mmol.) est effectué dans les conditions déjà décrites (p.69). Après 30mn d'agitation, 0,8 ml de méthanol et un excès de cyanoborohydrure de sodium sont ajoutés à la solution. Le milieu est agité pendant 15 mn, puis versé dans de l'eau distillée et extrait par $CHCl_3$. On isole sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle-méthanol 95-5) 23 mg de 74a (10%) et 40 mg de 63 (17%).

4) - Hydrogénation de l'anhydro vinblastine 63

L'anhydro vinblastine 63 (32 mg, 0,04 mmol.), dissous dans 5 ml d'éthanol absolu, sont hydrogénés à pression normale et à température ambiante pendant 15 heures, en présence de 5 mg d'oxyde de platine. Après filtration et évaporation, on obtient quantitativement un composé identique au "deoxy VLBB" 74a (I.R., U.V., RMN, $[\alpha]_D$, F comparés).

L'hydrazide de ce dimère, préparé dans des conditions opératoires décrites précédemment (p. 79) présente les mêmes caractéristiques spectrales que l'hydrazide du "déoxy VLBB".

. $[\alpha]_D$=-8,6° (c=0,45).

IV - APPLICATIONS DE LA RÉACTION DE COUPLAGE

1) - Préparation du N_b-oxyde d'allocatharanthine

L'allocatharanthine [73] 80 (125 mg, 0,37 mmol.) traitée par l'acide p-nitroperbenzoïque (0,56 mmol.) dans les conditions expérimentales décrites pour la préparation du N_b-oxyde de catharanthine 52, conduit au N_b-oxyde correspondant. (85%

- Spectre U.V. : 275, 283, 292 (indole).
- Spectre de RMN : 60MHz

7,9		(1H) N_a-H
7,7 à 7,0		4 protons aromatiques
3,73	(s)	(3H) CO_2CH_3
0,95	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

- Spectre de masse : pics à m/e : 352 ($M^{+\cdot}$) ; 336 ; 334 ; 293 ; 167 (100%) ; 143.

- Couplage du N_b-oxyde d'allocatharanthine avec la vindoline 14

A une solution de 85 mg (0,24 mmol.) de N_b-oxyde d'allocatharanthine, et de 114 mg (0,25 mmol.) de vindoline 14, dans 0,10ml de chlorure de méthylène anhydre à 0°C, sous agitation et sous argon, on ajoute 0,1 ml (0,7 mmol.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 30 mn, le solvant et l'excès d'anhydride sont évaporés sous pression réduite à 20°C. Le résidu sec obtenu est dissous dans 4,8 ml de méthanol, et on ajoute, en plusieurs fois, un excès de borohydrure de sodium. Après 15 mn, le mélange réactionnel est extrait par $CHCl_3$. La purification du résidu sur C.C.E. de silice neutre (chloroforme-méthanol 95-5), fournit 37 mg de "dimère" 82 (20%), 10 mg de 69a impur et 50 mg de vindoline. Le composé 69a est à nouveau purifié sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle-méthanol 3-1) pour conduire à 4 mg (3%) de 69a (voir Tableau X, p. 52).

"Dimère" 82

- $[\alpha]_D$=0° (c=0,85).
- Spectre I.R. : 1740 (esters), 1620 (indoline).

. Spectre U.V. : 263 (13300), 291 (8600) et 298 (9000).

. DC : 258 (+7,9), 302 (+0,18).

. Spectre de RMN : 60MHz

7,80		(2H)	C_{16}-OH
7,40			$N_{a'}$-H
7,4 à 7,0			protons aromatiques
6,90	(s)	attribué à	C_9-H
6,02	(s)	(1H)	C_{12}-H
6,10-5,10		(4H)	éthyléniques
5,40	(s)	(1H)	C_{17}-H
3,80	(s)	(3H)	C_{11}-OCH_3,
3,58	(s)	(3H)	C_{16}-CO_2CH_3 et
3,50	(s)	(3H)	$C_{16'}$-CO_2CH_3
2,68	(s)	(3H)	N_a-CH_3
2,08	(s)	(3H)	$OCOCH_3$
0,75 à 0,45	(2t, $J_{18',19'}$=7, $J_{18,19}$=7)		$C_{18'}$-H et C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 792 ($M^{+\cdot}$) ; 763 ; 733 ; 631 ; 539 ; 469 ; 394 ; 379 ; 282 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

2) - Préparation du N_b-oxyde de dihydro-14,15 allocatharanthine

A une solution de 210 mg (0,62 mmol.) de dihydro-14,15 allocatharanthine 81 dans 6,2 ml de chlorure de méthylène, on ajoute à 0°C, 138 mg (0,75 mmol.) d'acide p-nitroperbenzoïque en solution dans 18,6 ml de chlorure de méthylène. Après 3 mn le milieu réactionnel extrait comme déjà décrit (p. 52), est purifié sur C.C.E. de silice neutre (chloroforme-méthanol 90-10) et conduit à 197 mg de N_b-oxyde de 81 (90%).

. Spectre U.V. : 274, 283, 292.

. Spectre de RMN : 60MHz

9,15		(1H)	N_a-H
7,55 à 6,73		(4H)	protons aromatiques
3,73	(s)	(3H)	CO_2CH_3
0,81	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H)	C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 354 ($M^{+\cdot}$) ; 352 ; 338 ; (100%) ; 336 ; 277 ; 214 ; 208 ; 120.

- Couplage du N_b-oxyde de dihydro-14,15 allocatharanthine avec la vindoline 14

A une solution de 100 mg (0,3 mmol.) de N_b-oxyde de dihydro-14,15 allocatharanthine et de 135 mg (0,3 mmol.) de vindoline 14 dans 0,8 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute à -78°C sous agitation et sous argon, 0,10 ml (0,7 mmol.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 50 mn, le produit de la réaction est réduit par $NaBH_4$ et extrait par $CHCl_3$. Le résidu purifié sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle-méthanol 97-3) fournit 26 mg de 83 (11%) et un mélange de vindoline 14 et de 84 qui, purifié à nouveau sur C.C.E. de silice neutre (acétate d'éthyle-méthanol 96-4) donne 40 mg de dimère 84 (17%), et 90 mg de vindoline.

a) "Dimère" 83

. $[\alpha]_D$=+13° (c=0,53).

. Spectre I.R. : 1745, 1620.

. Spectre U.V. : 214 (44500), 259 (15300), 288 (12300), 297 (11200).

. DC : 259 (+14,6), 305 (+7,3).

. Spectre de RMN : 240MHz

9,73	(s)	(1H) C_{16}-OH
7,92	(s élargi)	(1H) N_a,-H
7,6 à 7,0		protons aromatiques
6,84	(s)	(1H) C_9-H
6,04	(s)	(1H) C_{12}-H
5,88	(dd, $J_{14,15}$=9,6 et $J_{3,14}$=3,5)	C_{14}-H
5,47	(s)	(1H) C_{17}-H
5,34	(d, $J_{14,15}$=9,6)	(1H) C_{15}-H

3,91	(2s)	(6H) C_{11}-OCH_3,
3,69	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3 et
		$C_{16'}$-CO_2CH_3
2,79	(s)	(3H) N_a-CH_3
2,25	(s)	(3H) $OCOCH_3$
0,92	(t, $J_{18',19'}$=7,5)	(3H) attribués à
0,47		(3H) $C_{18'}$-H et C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 794 ($M^{+\cdot}$) ; 763 ; 735 ; 664 ; 635 ; 469 ; 338 ; 282 ; 135 ; 124 (100%) ; 122.

b) Composé 84 : violet avec le réactif C.A.S.

. $[\alpha]_D$=-84° (c=0,59).

. Spectre I.R. : 1740, 1620.

. Spectre U.V. : 226 (ép, 38000), 256 (10200), 288 (7200), 297 (8000).

. DC : 250 (+12,0), 302 (-2,5).

. Spectre de RMN : 240MHz

		absence de $N_{a'}$-H
7,3 à 6,9		(4H) protons aromatiques
6,51	(s)	(1H) C_9-H et
6,10	(s)	(1H) C_{12}-H
5,73	(dd, $J_{14,15}$=11 et $J_{3,14}$=5,5)	(1H) C_{14}-H
5,30	(s)	(1H) C_{17}-H
5,15	(d, $J_{14,15}$=11)	(1H) C_{15}-H
5,05 / 4,92	(2d, J_{AB}=12,5)	(2H) $C_{5'}$-H
3,86	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3,
3,76	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3 et
3,58	(s)	(3H) $C_{16'}$-CO_2CH_3
2,67	(s)	(3H) N_a-CH_3
2,03	(s)	(3H) $OCOCH_3$
0,73	(t, $J_{18',19}$=7,2)	(3H) $C_{18'}$-H et
0,0	(t, $J_{18,19}$~7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 792 ($M^{+\cdot}$) ; 733 ; 645 ; 633 ; 631 ; 584 ; 552 ; 525 ; 511 ; 510 ; 497 ; 337 ; 308 ; 282 ; 202 ; 200 ; 188 ; 174 ; 154 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

3) - Couplage du N_b-oxyde de catharanthine 52 avec la vindorosine 85

A une solution de 50 mg (0,14 mmol.) de N_b-oxyde de catharanthine 52 et de 63 mg (0,15 mmol.) de vindorosine* 85 [74], dans 0,4 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute, à 0°C et sous argon, 0,05 ml (0,36 mmol.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 50 mn d'agitation, le solvant et l'excès d'anhydride sont évaporés sous pression réduite à 20°C. Le résidu sec obtenu est dissous dans 2,8 ml de méthanol, et on ajoute, en plusieurs fois, un excès de borohydrure de sodium. Après 15 mn, le milieu réactionnel est extrait par $CHCl_3$. On isole par C.C.E. de silice neutre (chloroforme-méthanol : 97-3), 5 mg de 90, 20 mg de dimère 89 (18%) et 51 mg de vindorosine 85 (81%).

. Composé 90 : méthoxycarbonyl-16 méthoxy-16 cleavamine

. Spectre I.R. : 1735 (ester).

. Spectre U.V. : 279, 288, 293.

. Spectre de RMN : 60MHz

8,50		N_a-H
7,60 à 6,93		(4H) protons aromatiques
5,43		(1H) C_{15}-H
3,83	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
3,20	(s)	(3H) C_{16}-OCH_3
0,85	(t, $J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 368 ($M^{+\cdot}$, 100%) ; 353 ; 351 ; 337 ; 309 ; 305 ; 170 ; 136 ; 135 ; 122 ; 121.

---

* Nous remercions la société RHONE-POULENC pour son don généreux de fractions riches en vindorosine.

. Dimère 89

. $[\alpha]_D$=-40° (c=0,5).

. Spectre I.R. : 1745, 1620.

. Spectre U.V. : 262 (14300), 286 (11200), 294 (10400)

. DC : 257 (-13,0), 285 (+7,1), 303 (+8,4).

. Spectre de RMN : 240MHz

9,12		(1H)	C_{16}-OH
6,83	(s élargi)	attribué à	C_9-H
6,34	(d, $J_{11,12}$=8,5)	(1H)	C_{12}-H
5,77	(m)	(2H)	C_{14}-H et $C_{15'}$-H
5,34	(s)	(1H)	C_{17}-H
5,15	(d, $J_{14,15}$=10)	(1H)	C_{15}-H
3,82	(2s)	(6H)	C_{16}-CO_2CH_3 et $C_{16'}$-CO_2CH_3
3,79			
2,70	(s)	(3H)	N_a-CH_3
2,11	(s)	(3H)	$OCOCH_3$
1,07	(t, J~7)	(3H)	$C_{18'}$-H
0,27	(t, J~6,5)	(3H)	C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e 762 ($M^{+\cdot}$) ; 703 ; 603 ; 580 ; 495 ; 480 ; 349 ; 336 ; 282 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

4) - Couplage du N_b-oxyde de catharanthine 52 avec la N_a-méthyl dihydro-2,16 tabersonine 86

A une solution de 150 mg (0,43 mmol.) de N_b-oxyde de catharanthine 52 et de 157 mg (0,45 mmol.) de N_a-méthyl dihydro-2,16 tabersonine [75] dans 1,2 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute à -78°C, sous argon, 0,17 ml (1,18 mmol.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 50 mn d'agitation, le solvant et l'excès d'anhydride sont évaporés sous pression réduite à 20°C. Le résidu sec obtenu est dissous dans 8,4 ml de méthanol, et on ajoute, en plusieurs fois, un excès de borohydrure de sodium. Le milieu réactionnel est ensuite

extrait par $CHCl_3$. On isole par C.C.E. de silice neutre (heptane-acétate d'éthyle 50-50), 36 mg de "dimère" 91 (12%), 80 mg de 86 (51%).

• Dimère 91

• $[\alpha]_D$=+7,3° (c=1,19).

• Spectre I.R. : 1745, 1620.

• Spectre U.V. : 273 (11500), 286 (ép, 9700), 295 (ép, 7900).

• DC : 264 (+12,8), 304 (+5,8).

• Spectre de RMN de ^1H : 240MHz

7,5 à 6,8		(6H) protons aromatiques
6,33	(d, $J_{11,12}$=8,5)	(1H) C_{12}-H
5,69	(dd, $J_{14,15}$=9,5 et $J_{3,14}$=4,5)	(1H) C_{14}-H
5,40	(m)	(1H) $C_{15'}$-H
5,33	(d élargi, $J_{14,15}$=9,5)	(1H) C_{15}-H
3,73	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3 et
3,60	(s)	(3H) $C_{16'}$-CO_2CH_3
2,69	(s)	(3H) N_a-CH_3
1,01	(t, $J_{18',19}$=7,0)	(3H) $C_{18'}$-H et
0,60	(t, $J_{18,19}$=6,5)	(3H) C_{18}-H.

• Spectre de masse : pics à m/e : 688 ($M^{+\cdot}$) ; 673 ; 657 ; 629 ; 506 ; 365 ; 336 ; 297 ; 144 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

5) - N_a-méthylation de la dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine : N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 87

A une solution de 210 mg (0,57 mmol.) de dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine [76], dans 4 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute successivement 2,7 ml d'une solution aqueuse (30%) de formaldéhyde, 10 gouttes d'acide acétique pur et, en 4 fois, 132 mg de cyanoborohydrure de sodium. Après 15 mn d'agitation, le mélange est jeté dans 40 ml d'eau et extrait 3 fois par du

chloroforme. Après traitement habituel, on obtient 200 mg de N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 87 (91%).

- F=105° (méthanol) ; $[\alpha]_D$=+30° (c=0,48).
- Analyse : $C_{23}H_{30}N_2O_3$

calc.	%	C	72,22	H	7,91	N	7,32	O	12,55
tr.	%		71,82		7,91		7,74		12,53

- Spectre I.R. : pas de N-H ; 1740, 1625.
- Spectre U.V. : 256 (7270), 307 (5120).
- Spectre de RMN : 60MHz

6,86	(d, $J_{9,10}$=8)	(1H) C_9-H
6,19	(dd, $J_{10,12}$=2, $J_{9,10}$=8)	(1H) C_{10}-H
6,00	(s)	(1H) C_{12}-H
5,72	(dd, $J_{14,15}$=10, $J_{3,14}$=4,7)	(1H) C_{14}-H
5,33	(d, $J_{14,15}$=10	(1H) C_{15}-H
3,74	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3 et
3,70	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
2,68	(s)	(3H) N_a-CH_3
0,53	(t, $J_{18,19}$=6,6)	(3H) C_{18}-H.

- Spectre de masse : pics à m/e : 382 ($M^{+\cdot}$) ; 351 ; 296 ; 189 ; 188 ; 174 ; 136 ; 135 (100%) ; 122 ; 121.

- Couplage du N_b-oxyde de catharanthine 52 avec la N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 87

A une solution de 100 mg (0,29 mmol.) de N_b-oxyde de catharanthine 52 et 114 mg (0,30 mmol.) de N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 87 dans 0,82 ml de chlorure de méthylène anhydre à -78°C, sous argon, on ajoute 0,110 ml (0,78 mmol.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 60 mn d'agitation le solvant et l'excès d'anhydride sont évaporés sous pression réduite à 20°C. Le résidu sec obtenu est dissous dans 5,7 ml de méthanol et on ajoute, en plusieurs fois, un excès de borohydrure de sodium. Après extraction par $CHCl_3$, séchage sur Na_2SO_4 et

évaporation du solvant, le résidu est purifié sur C.C.E. de silice neutre (chloroforme-méthanol 97-3). On isole 40 mg de "dimère" 92a (19%), 6 mg de "dimère" 92b (3%), 40 mg de (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 94a (27%) et un mélange de "dimère" 93 et de (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 94b. Ce mélange est purifié sur C.C.E. de silice neutre (chlofoforme-méthanol 99-1) et conduit à 12 mg de 93 (6%) et 30 mg de 94b (21%).

a) "Dimère" 92a

- $[\alpha]_D$=87° (c=0,42).
- Spectre I.R. : 1740, 1625.
- Spectre U.V. : 218 (44600), 268 (14000), 290 (11600), 294 (11200).
- DC : 263 (+13,4), 305 (+5,8).
- Spectre de RMN : 240MHz

7,96	(s)	(1H) N_a,-H
7,5 à 7,0		(4H) protons aromatiques
6,54	(s)	(1H) C_9-H et
6,08	(s)	(1H) C_{12}-H
5,70	(dd, $J_{14,15}$=11 et $J_{3,14}$=4,5)	(1H) C_{14}-H
5,55	(m	(1H) C_{15},-H
5,32	(d, $J_{14,15}$=11)	(1H) C_{15}-H
3,85	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3,
3,78	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3 et
3,65	(s)	(3H) C_{16},-CO_2CH_3
2,80	(s)	(3H) N_a-CH_3
1,12	(t, $J_{18',19'}$=7)	(3H) C_{18},-H
0,97	(t, $J_{18,19}$=6,5)	(3H) C_{18}-H.

- Spectre de masse : pics à m/e : 718 ($M^{+\cdot}$) ; 687 ; 659 ; 595 ; 536 ; 395 ; 336 (100%) ; 295 ; 293 ; 135 ; 122 ; 121 ; 107.

b) "Dimère" 92b

- Spectre I.R. : 1740, 1625.
- Spectre U.V. : 267 (13500), 287 (10800), 294 (11050).
- DC : 263 (-9,0), 287 (+3,6), 310 (+6,5).
- Spectre de RMN : 240MHz

9,00	(s élargi)	(1H)	N_a,-H
7,4 à 6,9		(5H)	4 protons aromatiques et C_9-H
5,95	(s)	(1H)	C_{12}-H
5,76			C_{14}-H
5,65			C_{15},-H
5,35	(d élargi, $J_{14,15}$=10)	(1H)	C_{15}-H
3,94	(s)	(3H)	C_{11}-OCH_3,
3,84	(s)	(3H)	C_{16}-CO_2CH_3 et
3,77	(s)	(3H)	C_{16},-CO_2CH_3
2,71	(s)	(3H)	N_a-CH_3
1,13	(t, $J_{18',19'}$~7)	(3H)	C_{18},-H
0,76	(t, $J_{18,19}$≃7)	(3H)	C_{18}-H.

- Spectre de masse : pics à m/e : 718 ($M^{+\cdot}$, 100%) ; 687 ; 659 ; 595 ; 536 ; 395 ; 336 ; 180 ; 136 ; 135 ; 122 ; 121 ; 107.

c) "Dimère" 93 : violet dans le réactif C.A.S.

- $[\alpha]_D$=0° (c=0,53). D.C. : 257 (+14,5), 302 (-2,1).
- Spectre I.R. : 1735, 1620.
- Spectre U.V. : 226 (39600), 262 (13500), 288 (9250), 297 (9700).
- Spectre de RMN : 240MHz

6,54	(s)	(1H)	C_9-H et
6,00	(s)	(1H)	C_{12}-H
5,13		(2H)	C_5,-H
3,80	(s)	(3H)	C_{11}-OCH_3,
3,70	(s)	(3H)	C_{16}-CO_2CH_3 et
3,56	(s)	(3H)	C_{16},-CO_2CH_3

2,68	(s)	(3H) N_a-CH_3
1,06	(t, J=7)	(3H) C_{18}-H et
0,34		(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 716 ($M^{+\cdot}$, 100%) ; 685 ; 657 ; 629 ; 608 ; 594 ; 523 ; 415 ; 395 ; 387 ; 135 ; 122 ; 121 ; 107.

d) (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 94a

. $[\alpha]_D$=+35° (c=0,51). F=98°C±2 (méthanol).

. Spectre I.R. : 1740, 1625.

. Spectre U.V. : 262 (12600), 309 (7100) chromophore dihydroindolique.

. Spectre de RMN : 60MHz

6,91	(s)	(1H) C_9-H et
5,98	(s)	(1H) C_{12}-H
5,71	(dd, $J_{14,15}$=10)	(1H) C_{14}-H
5,36		(1H) C_{15}-H
3,82	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3 et
3,68	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
2,66	(s)	(3H) N_a-CH_3
0,53	($J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 480 ($M^{+\cdot}$) ; 449 ; 393 ; 287 ; 286 ; 259 ; 135 (100%) ; 122 ; 121 ; 107.

e) (trifluoro-1,1,1 éthanol-2)-10 N_a-méthyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 94b

. $[\alpha]_D$=+7° (c=0,56). F=134°C (méthanol).

. Spectre I.R. : 1740, 1625.

. Spectre U.V. : 263 (12000), 311 (7200).

. Spectre de RMN : 60MHz

7,00	(s)	(1H) C_9-H et
6,00	(s)	(1H) C_{12}-H
5,76	(dd, $J_{14,15}$=10 et $J_{3,14}$=5)	(1H) C_{14}-H

5,36		C_{15}-H
3,86	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3 et
3,76	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
2,73	(s)	(3H) N_a-CH_3
0,55	($J_{18,19}$=7)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : identique au spectre de masse de 94a

6) - Formylation de la dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine : N_a-formyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 88

La dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine [76] (260 mg, 0,7 mmol.) est dissoute dans un mélange (50-50) d'anhydride acétique et d'acide formique, préalablement chauffé à 60°C pendant 2 heures. Après agitation, pendant 60 mn, à température ambiante, le mélange est alcalinisé avec une solution aqueuse de carbonate de sodium (10%), extrait par du chloroforme, lavé à l'eau, séché et évaporé sous pression réduite. On obtient ainsi 270 mg de N_a-formyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 88 (97%).

. F=180° (chloroforme-méthanol) ; $[\alpha]_D$=-28,6° (c=1,05).

. Analyse : $C_{23}H_{28}N_2O_4$

calc. % C H N O

tr. %

. Spectre I.R. : pas de bandes N-H, 1745, 1680.

. Spectre U.V. : 252, 300.

. Spectre de RMN : 60MHz

6,96	(d, $J_{9,10}$=8)	(1H) C_9-H
6,66	(s)	(1,5H) C_{12}-H et une partie masquée de C_{10}-H
6,50	(d, partie de dd, $J_{10,12}$=2, $J_{9,10}$=8)	(0,5H) partie de C_{10}-H
5,83	(dd, $J_{14,15}$=10, $J_{3,14}$=4,8)	(1H) C_{14}-H
5,20	(d, $J_{14,15}$=10)	(1H) C_{15}-H

3,80	(s)	(3H) C_{11}-OCH_3 et
3,70	(s)	(3H) C_{16}-CO_2CH_3
0,76	(t, $J_{18,19}$~6)	(3H) C_{18}-H.

. Spectre de masse : pics à m/e : 396 ($M^{+\cdot}$) ; 368 ; 366 ; 310 ; 202 ; 135 (100%) ; 122 ; 121.

- Couplage du N_b-oxyde de catharanthine 52 avec la N_a-formyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 88

A une solution de 100 mg (0,29 mmol.) de N_b-oxyde de catharanthine 52, et de 117 mg (0,3 mmol.) de N_a-formyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine 88 dans 0,82 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute, à -78°C, sous argon, 0,110 ml (0,78 mmol.) d'anhydride trifluoroacétique. Après 50 mn et traitement habituel, le résidu obtenu est purifié sur C.C.E. de silice alcaline (chloroforme-méthanol 95-5). On obtient 14 mg d'un composé 95, 110 mg de N_a-formyl dihydro-2,16 méthoxy-11 tabersonine (94%) et 23 mg d'un mélange qui est à nouveau purifié sur C.C.E. de silice neutre (chloroforme-méthanol 95-5) pour donner 5 mg d'un composé identique (masse, I.R., comparés) à 90.

a) Composé 95 : méthoxycarbonyl-16 méthoxy-16 cleavamine

. Spectre I.R. : 1735 (ester).

. Spectre U.V. : 275, 286, 295 (chromophore indolique).

. Spectre de RMN : 60MHz

7,66		(1H)
5,40	(s large)	(1H)
3,60	(s)	(3H)
1,03	(t, J~7Hz)	(3H).

. Spectre de masse : pics à m/e : 336 ($M^{+\cdot}$) ; 307 ; 293 ; 277 ; 261 ; 234 ; 218 ; 204 ; 180 ; 168 ; 167 ; 154 ; 135 ; 122.

BIBLIOGRAPHIE

[1a] . G.H. SVOBODA,
Abhandlungen der Deutshen Akademie der Wissenschaften zu Berlin - (Klasse für Chemie Geologie und Biologie, 1966, n°3, 465 et réf. citées.

[1b] . R.L. NOBLE,
Lloydia, 1964, 27, n°4, 280.

[2] . R.L. NOBLE, C.T. BEER et J.H. CUTTS,
Ann. Acad. Sci., 1958, 76, 882.

[3] . G.H. SVOBODA,
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 1958, 47, 834.

[4] . G.H. SVOBODA,
Lloydia, 1961, 24, 173.

[5] . N. NEUSS, M. GORMAN, H. BOAZ and N.J. CONE,
J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 1509.

[6] . N. NEUSS, M. GORMAN, W. HARGROVE, N.J. CONE,
K. BIEMANN, G. BÜCHI, R.E. MANNING,
J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 1440.

[7] . P. BOMMER, W.Mc MURRAY, K. BIEMANN,
J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 1439.

[8] . G. BÜCHI, R.E. MANNING and S.A. MONTI,
J. Am. Chem.,Soc., 1964, 86, 4631.

[9a] . J.W. MONCRIEF, W.N. LIPSCOMB,
Acta Cryst., 1966, 21, 322.

[9b] . J.W. MONCRIEF, W.N. LIPSCOMB,
J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 4963.

[10a]. Brevet d'invention : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT,
Fr demande 2.210.393, 12/07/1974, Appl. 7245.168, 19/12/1972. Chem. Abstr
Chem. Abstracts, 1975, 82, P 73294b.

[10b]. Brevet d'invention : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT,
Hung. Teljes 8058, 27/04/1974, Appl. RI-443, 31/08/1971.
Chem. Abstracts, 1974, 81, 37.695d.

[10c]. Brevet d'invention : S. African 7208.535, 26/07/1973,
Appl. 01/12/1972.
Chem. Abstracts, 1974, 80, P 146.401e.

[10d]. Brevet d'invention : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, U.S. 3.899.493, 12/08/1975, Appl. 319.468, 29/12/1972. Chem. Abstracts, 1975, 83, 179.360 f.

[11a]. Brevet d'invention : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, Hung. Teljes 7.320, 20/11/1973, Appl. RI-435, 13/07/1971. Chem. Abstracts, 1974, 81, 54.429n.

[11b]. Brevet d'invention : RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT, Brit. 1.382.460, 29/01/1975, Appl. 55.877/72, 04/12/1972. Chem. Abstracts, 1975, 83, 79.459b.

[12] . E.W. JONES, J.G. CULLINAN, Brevet U.S., 3.887.565, 3/06/1975, Appl. 466.939, 06/05/1971, Chem. Abstracts, 1976, 84, 5230u.

[13a]. S.L. SMITH, D.E. DORMAN, Brevet U.S., 3.890.325, 17/06/1975, Appl. 469.982, 15/05/1974. Chem. Abstracts, 1975, 83, 183.388p.

[13b]. S. TAFUR, W.E. JONES, D.E. DORMAN, E.E. LOGSDON, G.H. SVOBODA, J. Pharm. Sci; 1975, 64, 1953. Chem. Abstracts, 1976, 84, 105.881a.

[14a]. N. NEUSS, M. GORMAN, N.J. CONE and L.L. HUCKSTEP, Tetrahedron Letters, 1968, 783.

[14b]. M. GORMAN, N. NEUSS, G.H. SVOBODA, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4745.

[14c]. N. NEUSS, M. GORMAN, G.H. SVOBODA, G. MACIAK, C.T. BEER, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4754.

[15] . N. NEUSS, L.L. HUCKSTEP and N.J. CONE, Tetrahedron Letters, 1967, 811.

[16] . D.J. ABRAHAM and N.R. FARNSWORTH, J. Pharm. Soc., 1969, 694.

[17] . E. WENKERT, D.W. COCHRAN, E.N. HAGAMAN, F.M. SCHELL, N. NEUSS, A.S. KATNER, P. POTIER, C. KAN, M. PLAT, M. KOCH, M. MEHRI, J. POISSON, N. KUNESH, Y. ROLLAND, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 4990.

[18] . S.S. TAFUR, J.L. OCCOLOWITZ, T.K. ELZEY, J.W. PASCHAL and D.F. DORMAN, J. Org. Chem., 1976, 41, 1001.

[19] . E. WENKERT, E.W. HAGAMAN, B. LAL, G.E. GUTOWSKI, A. SKATNER, J.C. MILLER, N. NEUSS, Helv. Chim. Acta, 1975, 58, 1560.

[20] . G.H. SVOBODA,
J. Pharm. Sci., 1964, 53, 1227.

[21] . G.H. SVOBODA,
J. Pharm. Sci., 1963, 52, 407.

[22a]. P. RASOANAIVO,
Thèse de Doctorat d'Etat, Déc. 1974 et réf. citées.

[22b]. L. DIATTA, Y. LANGLOIS, N. LANGLOIS, P. POTIER,
Bull. Soc. Chim. Fr., 1975, 671.

[23] . The alkaloids - volume I, Specialist Periodical
Reports, 1971 et réf. citées.

[24] . Brevet : ELI LILLY and Co, Beley 661.948, 1/10/1965,
Appl. 1/04/1964.
Chem. Abstracts, 1966, 65, 23.22f.

[25] . F. BYLSMA,
Ph. D. Thesis, Vancouver, 1970 et réf. citées.

[26] . Brevet : ELI LILLY and Co, U.S. 3.354.163, 21/11/1967,
Appl. 15/12/1966.
Chem. Abstracts, 1968, 68, 78.474f.

[27] . Brevet d'invention : RICHTER GEDEON VEGYESZETIKGYAR RT,
Ger Offen, 2.404.120, 29/08/1974, Appl. R.I. 502,
16/02/1973.
Chem. Abstracts, 1974, 81, 169.686m.

[28] . N. LANGLOIS, P. POTIER,
Travaux non publiés.

[29a]. W.W. HARGROVE,
Lloydia, 1964, 27, 340.

[29b]. Brevet : ELI LILLY and Co, Fr. M. 7187, 29/09/1969,
Appl. 27/02/1965.
Chem. Abstracts, 1971, 75, 64073g.

[30a]. G.J. CULLINAN, K. GERZON,
Ger. Offen, 2.415.980, 10/10/1974, Appl. 02/04/2973.
Chem. Abstracts, 1975, 82, 57.996b.

[30b]. M.J. SWEENEY, C.J. CULLINAN, G.A. POORE and K. GERZON,
Proc. Am. Assoc. Cancer. Res., 1974, 146.

[31] . N. NEUSS, G.E. MALLETT, D.R. BRANNON, J.A. MABE,
M.R. MORTON, L.L. HUCKSTEP,
Helv. Chim. Acta, 1974, 57, 1886.

[32] . N. NEUSS, M. GORMAN and N.J. CONE,
Lloydia, 1964, 27, 389.

[33] . G. BÜCHI, K.E. MATSUMOTO, H. NISHIMURA,
J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 3299.

[34a]. G. BÜCHI, P. KULSA, K. OGASAWARA and R.L. ROSATI,
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 999.

[34b]. J.P. KUTNEY, F. BYLSMA,
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 6090.

[35] . M. ANDO, G. BÜCHI, T. OHNUMA,
J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6880.

[36] . J.P. KUTNEY, K.K. CHAN, A. FAILLI, J.M. FROMSON,
C. GLETSOS, A. LEUTWILER, R.V. NELSON, J. PEDRO DE SOUZA,
Helv. Chim. Acta, 1975, 58, 1648.

[37] . J.P. KUTNEY, F. BYLSMA,
Helv. Chim. Acta, 1975, 58, 1672.

[38] . J.P. KUTNEY, W.J. CRETNEY, J.R. MADFIELD,
E.S. MALL and V.R. NELSON,
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1704.

[39] . J. HARLEY-MASON and A.U. RAHMAN,
Chem. Comm. 1967, 1048.

[40] . M. GORMAN and E.C. KORNFELD - ELI LILLY and Co,
Brevet Fr. 1.435.519, 15/04/1966, U.S. Appl. 18/06/1964.
Chem. Abstracts, 1966, 65, 17016g.

[41] . W.I. TAYLOR,
Proc. Chem. Soc., 1962, 247.

[42a]. G. BÜCHI and R.E. MANNING,
J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 2532.

[42b]. J.P. KUTNEY, W.J. CRETNEY, P. LE QUESNE,
B. Mc KAGUE, E. PIERS,
J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 1712.

[43a]. J.P. KUTNEY, J. BECK, F. BYLSMA, J. COOK, W.J. CRETNEY,
K. FUJI, R. IMHOF and A.M. TREASURYWALA,
Helv. Chim. Acta, 1975, 58, 1690.

[43b]. J. LEVY, G. HUGEL, D. ROYER et J. LE MEN,
Actualité Chimique, 1976, 5, 54.

[44] . J.P. KUTNEY, J. BECK, F. BYLSMA and W.J. CRETNEY,
J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 4504.

[45] . J.P. KUTNEY, J. COOK, K. FUJI, A.M. TREASURYWALA,
J. CIARDY, F. FAYOB and H. WRIGHT,
Heterocycles, 1975, 3, 205.

[46] . NGUYEN TRONG ANH,
Les règles de WOODWARD-HOFFMAN, 1970 et Réf. citées.

[47] . R.L. YATES, N.D. EPIOTIS, F. BERNARDI,
J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6615.

[48] . A.U. RAHMAN,
Pak. J. Sci., Ind. Res., 1971, 14, 487.

[49a]. I. LORIAUX et H.P. HUSSON,
Tetrahedron Letters, 1975, 1845.

[49b]. F. QUIRIN, M.M. DEBRAY, C. SIGAUT, P. THEPENIER,
L. LE MEN-OLIVIER et J. LE MEN,
Phytochemistry, 1975, 14, 812.

[50a]. P.E. DADDONA, C.R. HUTCHINSON,
J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 6806.

[50b]. A.R. BATTERSBY, C.R. HUTCHINSON, N.D. WESTCOTT
and R.A. LARSON,
à paraître - Réf. citée dans [49].

[51] . M. POLONOVSKI et M. POLONOVSKI,
Bull. Soc. Chim. France, 1927, 1190.

[52a]. P. MANGENEY,
Thèse de Doctorat de 3ème cycle, 1974, Orsay.

[52b]. A. AHOND, Ad. CAVE, C. KAN-FAN, H.P. HUSSON,
J. DE ROSTOLAN et P. POTIER,
J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 5622.

[53] . A. AHOND, A. CAVE, C. KAN-FAN et P. POTIER,
Bull. Soc. Chim. France, 1970, 2707.

[54a]. H.P. HUSSON, L. CHEVOLOT, Y. LANGLOIS, C. THAL
et P. POTIER,
Chem. Comm., 1972, 931.

[54b]. Y. LANGLOIS, N. LANGLOIS et P. POTIER,
Tetrahedron Letters, 1975, 955.

[55a]. A. HUSSON, Y. LANGLOIS, C. RICHE, H.P. HUSSON
et P. POTIER,
Tetrahedron, 1973, 29, 3095.

[55c]. J. BRUNETON, C. KAN, A. CAVE,
Phytochemistry, 1975, 14, 569.

[56] . C.A. GROB,
Angew. Chem. Int. Ed., 1969, 8, 535.

[57a]. M.D. SAUZADE et S.K. KAN,
Advances in Electronics and Electron Physics, 1973, 34, 1.

[57b]. S.K. KAN, P. GONORD, C. DURET, J. SALSET et C. VIBET, Rev. Scient. Instr., 1973, 44, 1725.

[58] . E. WENKERT, J.S. BINDRA, C.J. CHANG, D.W. COCHRAN et F.M. SCHELL, Accounts Chem. Res., 1974, 7, 46.

[59] . M. GORMAN, N. NEUSS, N.J. CONE, J. Am. Chem. Soc., 1964, 87, 93.

[60] . P.M. KENDALL, Ph. D. Thesis, 1974, State University of New-York, Buffalo.

[61] . Y. LANGLOIS, F. GUERITTE, R.Z. ANDRIAMIALISOA, N. LANGLOIS, P. POTIER, A. CHIARONI et C. RICHE, Tetrahedron, 1976, 32, 945.

[62] . I. TABUSHI, J. HAMURO, R. ODA, Nippon Kagaku Zasshi, 1969, 90, 197. Chem. Abstracts, 1969, 70, 86.807y.

[63a]. Y. YAMAMOTO, J. ODA, Y. INOUYE, J.C.S. Chem. Comm., 1973, 848.

[63b]. P.T. LANSBURY and J.E. RHODES, J.C.S. Chem. Comm., 1974, 21.

[63c]. M. MORIWAKI, Y. YAMAMOTO, J. ODA, Y. INOUYE, J. Org. Chem., 1976, 41, 300.

[64] . G. SNATZKE, Ber., 1961, 94, 729.

[65] . P. POTIER, N. LANGLOIS, Y. LANGLOIS et F. GUERITTE, J.C.S. Chem. Comm., 1975, 670.

[66] . M. GORMAN, N. NEUSS, K. BIEMANN, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 1058.

[67] . B.K. MOZA, J. TROJANEK, V. HANUS et L. DOLEJS, Coll. Czech. Chem. Comm., 1964, 29, 1913.

[68a]. J.P. KUTNEY, D.E. GREGONIS, R. IMHOF, I. ITOH, E. JAMNGEN, A.I. SCOTT, E. JAHNGEN, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 5013.

[68b]. N. LANGLOIS, F. GUERITTE, Y. LANGLOIS and P. POTIER, J. Am. Chem. Soc., sous presse.

[69] . N.R. FARNSWORTH, R.N. BLOMSTER, D. DAMRATOSKI, W.A. MEER and L.U. CAMMARATO, Lloydia, 1964, 27, n° 4, 302.

[70] . N. LANGLOIS, F. GUERITTE, Y. LANGLOIS et P. POTIER, Tetrahedron Letters, 1976, 14, 1099.

[71] . A. AHOND, Ad. CAVE, C. KAN-FAN, Y. LANGLOIS, P. POTIER,
Chem. Comm., 1970, 517.

[72] . J.P. KUTNEY, A.H. RATCLIFFE, A.M. TREASURYWALA et S. WUNDERLY,
Heterocycles, 1975, 3, 639.

[73] . M. MUQUET, N. KUNESCH et J. POISSON,
Tetrahedron, 1972, 28, 1363.

[74] . B.K. MOZA and J. TROJANEK,
Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 1419.

[75a]. G. LUKACS, M. de BELLEFON, L. LE MEN-OLIVIER, Y. LEVY and J. LE MEN,
Tetrahedron Letters, 1974, 487.

[75b]. J. LE MEN, G. LUKACS, Mme LE MEN-OLIVIER, J. LEVY and Mme M.J. HOISEY,
Tetrahedron Letters, 1974, 483.

[76a]. B. PYUSKYULEV, I. KOMPIS, I. OGNYANOV, G. SPITELLER,
Coll. Czech. Chem. Comm., 1967, 32, 1289.

[76b]. C. KAN-FAN, B.C. DAS, P. POTIER, J. LE MEN, P. BOITEAU,
Ann. Pharm. Fr., 1968, 26, 577.

[77] . "The Catharanthus Alkaloids", edited by W.I. TAYLOR and N.R. FARNSWORTH.

[78] . J. LE MEN, W.I. TAYLOR,
Experientia, 1965, 508, 47.

[79] . N. LANGLOIS et P. POTIER,
Tetrahedron Letters, 1976, 14, 1099.

[80a]. Y. LANGLOIS, N. LANGLOIS, P. MANGENEY et P. POTIER,
Tetrahedron Letters, à paraître.

[80b]. J.P. KUTNEY, J. BALSEVICH, G.H. BOKELMAN, T. HIBINO, I. ITOH and A.M. RATCLIFFE,
Heterocycles, 1976, 4, 997.

[81] . A.U. RAHMAN, A. BASHA and M. GHAZALA,
Tetrahedron Letters, 1976, 27, 2351.

[82] . A.Z. ANDRIAMIALISOA, N. LANGLOIS et P. POTIER,
Tetrahedron Letters, 1976, 33, 2849.